BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

N° 2

1997

BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales

du Grand-Duché de Luxembourg

Fondé en 1864

Nº 2
1997

Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales
de l'Institut Grand-Ducal

Le Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg publie des articles en français, en allemand et en anglais. Les auteurs sont priés de remettre leurs manuscrits, dactylographiés en double ou triple interligne et en deux exemplaires, au rédacteur en chef.

Les références, classées par ordre alphabétique, doivent comporter dans l'ordre:

a) Le nom des auteurs et les initiales de leurs prénoms. b) le titre du travail, c) le nom du journal, d) le tome, e) la première page de l'article, f) l'année de parution. Pour les citations d'ouvrages, une référence comportera dans l'ordre, outre les noms des auteurs et le titre du livre: a) la ville, b) l'année de parution, c) le nom de la maison d'édition.

Il est recommandé aux auteurs que les articles soient succincts et, si possible, suivis d'un résumé en anglais. Tous les articles seront lus par le rédacteur et un consultant-spécialiste.

Les articles n'engagent que leurs signataires, et sauf avis spécial les opinions exprimées ne reflètent pas nécessairement la position de la Société des Sciences Médicales.

The Bulletin is published two or three times per year and accepts articles in French, German and English. The authors are invited to submit the original copy and a duplicate, typed doublespaced, to the editor. The references, in alphabetical order. should conform to the style of the Index Medicus: Surname and initials of authors. title of article, name of journal, volume number, first page and year.

All the articles, which should be succinct, are reviewed by the editor and a member of the editorial board.

Impression: Imprimerie Saint-Paul S.A.

Sommaire

Stoffwechselveränderungen bei Tumorpatienten und Ernährungstherapeutische Konsequenzen

Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel.

Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel eines Tumorpatienten zeigen im Vergleich zum Gesunden einige dramatische Veränderungen. So sind Lipolyserate und Fettoxydation in der Peripherie des Tumorträgers stark erhöht. Gleichzeitig ist die periphere Kohlenhydratverwertung vermindert. Dies macht deutlich, dass die Energie beim Tumorpatienten bevorzugt aus Fett gewonnen wird.

Im Gegensatz findet man im malignen Gewebe selbst eine deutlich erhöhte Kohlendydratverwertung.

Eine Fettverwertung hingegen ist hier kaum nachzuweisen.

Immunsystem und Abwehrlage.

Bedeutung der Omega-3-Fettsäuren:

Tumoren stimulieren die überschiessende Synthese von Prostaglandin E2 (PGE2) und supprimieren unter anderem damit das Immunsystem des Tumorpatienten. PGE2 wird mit Hilfe des Enzyms Cyclooxygenase über die Zwischenstufe Arachidonsäure aus der Linosäure (Omega-6-Fettsäure) gebildet. Dies geschieht im verstärkten Masse immer dann, wenn Linolsäure ohne gleichzeitiges adäquates Angebot an Omega-3-Fettsäuren bereitgestellt wird. Da die Omega-3-Fettsäuren von den Enzymen des Arachidonsäurestoffwechsels bevorzugt metabolisiert werden, führt die Abwesenheit dieser Fettsäuren zu einer kompetitiven Verdrängung der Linol- und Arachidonsäure somit zu verminderter PGE2-Bildung.

Bedeutung der Nukleotide:

Auf der Grundlage von Studien an gesunden Menschen hat man bisher angenommen, dass Nukleotide (RNA) nicht unbedingt in der Nahrung benötigt werden. Ein Bedarf zeigt sich erst in Stresssituationen wie z.B. bei Krebserkrankungen. Studien zeigen, dass Nahrungen, die keine Nukleotide enthielten, die zelluläre Immunreaktion verschlechterten.

Ernährungstherapeutische Konsequenzen für den onkologischen Patienten

- Der Patient braucht fettreiche Nahrung, da die Peripherie des Tumorträgers bevorzugt Fett zur Energiegewinnung nutzt. Gleichzeitig sollte das Kohlenhydratangebot aufgrund der verminderten peripheren Kohlenhydratverwertung gering sein.
- Die Nahrung für den onkologischen Patienten sollte mit Omega-3-Fettsäuren angereichert sein, da essentielle Fettsäuren dieses Typs (wie EPA und DHA) einen positiven Einfluss auf die Abwehrlage haben.
- Weiterhin ist ein Zusatz von Nukleotiden (RNA) in der Ernährung angezeigt, da diese Substrate bei Patienten mit geschwächter Abwehrlage die Immunantwort verbessern.

	GESUNDER MENSCH	TUMORPATIENT	TUMORGEWEBE
FETTVERWERTUNG			
KOHLENHYDRATVERWERTUNG			

EST-IL POSSIBLE (ET SOUHAITABLE) DE MENER AU NIVEAU DE L'UNION EUROPÉENNE UNE POLITIQUE DE SANTÉ PUBLIQUE EFFICACE?

M. BRUCH

Docteur en pharmacie
Docteur ès sciences

Adresse pour correspondance:
36, rue Wilson
L-2732 Luxembourg

Le contenu de l'article n'engage que l'auteur et non l'organisme auquel il appartient.

ABSTRACT:

The European Union has a formal interest in public health under the Article 129 of the Maastricht Treaty. Hitherto, the main contribution of the European Union action in public health has been limited to research, health information and education concerning, in particular major diseases and drug dependence.

Unfortunately the European architects did not clearly conceive a plan for the establishment of a common health policy despite the fact that the European health policies are fragmented and are often the indirect results of economic policies. Indeed, the domain of public health is essentially governed by the principle of national sovereignty, onto which the principle of subsidiarity has been grafted.

Whereas Article 129 of the Maastricht Treaty applies especially to preventive health policies, the concomitant affirmation of the principle of subsidarity in this field tends to suspend any establishement of a European health policy. In the same way, the lack of compulsory provisions relating to Community actions, expressed as recommandations, raises the question whether the European Union is willing to move to a European health policy.

KEY-WORDS: community competence in public health, institutional community legislation on health, Maastricht Treaty

MOTS-CLÉS: compétences communautaires en santé publique, droit institutionnel communautaire de la santé, traité de Maastricht

I. INTRODUCTION

Une politique consiste à fixer des buts et des objectifs en vue d'atteindre un résultat ou de réaliser un changement. Appliquée au champ d'action que constitue la santé publique, la politique a pour objectif l'amélioration, la préservation, la restauration, la promotion, ainsi que l'optimisation de l'état de santé de l'individu, respectivement de la situation sanitaire dans un contexte social donné.

La stabilité précaire inhérente à la santé, son risque permanent de fragilisation sous l'effet de facteurs tant endogènes qu'exogènes, indiquent bien qu'il importe de la protéger, de la préserver, respectivement de la rétablir, restaurer.

Pour pouvoir déterminer si une politique de santé publique efficace peut ou devrait être menée, il est essentiel de procéder d'abord à une analyse du cadre institutionnel dans lequel elle est envisagée et de mettre en évidence les facteurs liés à sa formulation et à sa mise en oeuvre.

Par ailleurs il serait illusoire de vouloir pratiquer une politique quelle qu'elle soit sans que soient envisagés au préalable les supports susceptibles de garantir un quelconque impact sur ses destinataires.

Aussi, l'efficacité d'une politique se mesure en premier lieu à ses supports idéologiques, instruments et moyens juridiques, de même qu'aux effets que ces moyens sont susceptibles d'engendrer, en l'occurrence leur caractère contraignant direct ou indirect.

En raison de la spécificité du cadre institutionnel dans lequel l'action est envisagée, dominé par le caractère supranational de l'institution de l'Union européenne et donc gouverné par le principe de spécialité, la question de savoir s'il existe actuellement une volonté politique des États de déléguer leur souveraineté et donc une parcelle de leurs pouvoirs régaliens en matière de santé conditionne le pouvoir de l'Union à intervenir positivement dans ce domaine.

Rappelons: alors même que dans les traités constitutifs la clause de sauvegarde de santé publique est omniprésente à toutes les échelles de mises en place des politiques communautaires - traduisant la volonté de mainmise des États en cette matière (sans parler des effets pervers de prétexte que cette réserve a pu susciter) - la dynamique communautaire a dans le passé généré au travers du développement des „compétences implicites" des moyens d'intervention indirects: la mise en oeuvre du volet sanitaire incidemment et par prolongement des politiques de l'amélioration de la qualité de vie, certes là encore soumise au vote du Conseil à l'unanimité, puis à la majorité qualifiée.

C'est dire toute l'importance de l'enjeu „santé publique".

Aux termes de cette analyse deux constats doivent être discutés:

- L'insuffisance actuelle des fondements et instruments à la base d'une politique de santé publique à effet contraignant;
- L'effet d'échelle: l'au-delà des actions sanitaires communautaires.

II. L'INSUFFISANCE DES FONDEMENTS ET DES INSTRUMENTS JURIDIQUES EN TERMES D'EUROPÉANISATION DE LA SANTÉ"

A. De la formulation de l'objectif santé publique

Toute la difficulté de construction d'une politique de santé publique tourne autour de la question clef de la compétence de la Communauté qui, en l'occurrence se résume à une compétence d'attribution.

Indépendamment des mérites certains de la construction européenne supranationale, le maintien du principe sacro-saint de la souveraineté nationale de ses États membres a pour corollaire que la formulation et la mise en place des objectifs est fonction d'une limitation des compétences librement consentie des États, voire un transfert d'attribution par eux à la Communauté

- Rappelons qu'avant le Traité sur l'Union europénne (TUE) - dit Traité de Maastricht - quand la Communauté n'avait pas de compétences explicites en matière de santé, les questions de santé publique étaient un élément de la politique économique et sociale. Appréhendées de manière incidente, transversale, elles traduisaient leur caractère accessoire.

La santé une fois envisagée par référence à „l'amélioration des conditions de vie" intervenait toujours encore et seulement dans la mesure où elle interférait avec les objectifs de la libre circulation des hommes et des produits.

Faute d'objet propre, une politique d'ensemble de la santé était inexistante. Il aura fallu attendre 1993, avec le Traité de Maastricht, pour que la Communauté européenne adopte une clause générale de compétence sanitaire.

- La définition d'une dynamique communautaire spécifiquement sanitaire dégagée par l'Union européenne.

- L'Établissement d'une **base constitutionnelle** spécifique en matière de santé publique. (art 129 du TUE)

Parmi les nouveaux domaines de compétence communautaire, le Traité sur l'Union européenne indique dans son article 3 o, *„qu'aux fins énoncées par l'article 2, l'action de la Communauté comporte dans les conditions et dans les rythmes prévus par le présent traité... une contribution à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé".*

Le champ et la portée de l'extension ainsi réalisée en est défini dans l'article 129.

Avec le Traité de Maastricht, la spécificité des actions communautaires de santé est enfin consacrée.

L'article 129 paragraphe 1, alinéa 1 le dit bien: *„La communauté contribue à assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine en encourageant la coopération entre les États membres et, si nécessaire, en appuyant leur action".*

Mais il ne s'agit que d'actions communautaires de santé („l'action de la Communauté comporte ... une contribution à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé").

- **La prévention sanitaire** y est, elle, envisagée en tant que **concept global de promotion de la santé.** L'action préventive devient, constitutionnellement le secteur privilégié de l'action sanitaire communautaire.

La Communauté doit assurer un niveau élevé de protection de la santé humaine (notion plus large que celle de santé publique jusqu'ici utilisée) en concentrant son action sur la prévention des maladies et des grands fléaux.

Elle est expressément visée dans l'article 129 paragraphe 1 alinéa 2 aux termes duquel *„L'action de la Communauté porte sur la prévention de la maladie, et notamment des grands fléaux, y compris la toxicomanie, en favorisant la recherche sur leurs causes et leurs transmission ainsi que l'information et l'éducation en matière de santé."*

Le consensus politique, qui s'est ainsi réalisé uniquement sur le volet préventif de l'action sanitaire et non sur celui curatif, ne vise donc qu'une partie du champ d'action de la santé publique.

Mise à part la difficulté relative de qualification même de grands fléaux, non autrement spécifiés hormis celui nommément désigné de la toxicomanie, les grands fléaux sanitaires ignorent les frontières des États et le transfert de compétence paraît en cette matière naturel. En effet les résistances nationales en ce domaine ne se font pas difficiles, en vue d'un traitement à l'échelle transnationale, plus efficace.

La santé est encore concernée par le renforcement de l'action communautaire dans les domaines de la recherche et du développement technologique ainsi que de la protection de l'environnement.

La mise en oeuvre de l'Europe sociale et de la Charte sociale touche également la santé: l'amélioration du milieu de travail pour protéger la sécurité et la santé des travailleurs fait partie des compétences élargies de la Communauté, tandis que la sécurité sociale et la protection sociale requièrent toujours l'unanimité au sein du Conseil.

Force est de constater encore qu'aucun fondement n'existe pour une politique sanitaire communautaire globale, mais pour des actions sanitaires de prévention, lesquelles ne sont au surplus pas envisagées sur le mode de l'intégration" communautaire, mais sur le mode de la „coopération" communautaire.

Pas plus que les traités précédents, le Traité de Maastricht n'a donné compétence à la Communauté pour intervenir à l'intérieur des systèmes de santé des États membres.

Parallèlement à cette dynamique sanitaire communautaire a été officialisé le principe communautaire de subsidiarité qui clarifie la répartition des compétences sanitaires entre l'Union européenne et les États membres. Le principe communautaire de subsidiarité : article 3 B alinéa 2 du Traité de Maastricht dispose que *„Dans les domaines qui ne relèvent pas de sa compétence, la Communauté n'intervient, conformément au principe de subsidiarité, que si et dans la mesure où les objectifs de l'action engagée ne peuvent être réalisés de manière suffisante par les États membres et peuvent donc, en raison des dimensions ou des effets de l'action engagée, être mieux réalisés au niveau communautaire"* et le texte de préciser que *„L'action de la Communauté n'excède pas ce qui est nécessaire pour atteindre les objectifs du présent traité."*

Dès lors qu'est ainsi mis en avant ce principe donnant aux États une compétence exclusive en matière de politique et de services de santé, il est légitime de se poser la question comment dégager les moyens nécessaires aux actions concrètes pour lesquels l'article 129 a prévu d'encourager une coopération entre les États membres (art. 129 paragraphe 1, alinéa 1 et paragraphe 2).

B. FAIBLESSES DE LA MISE EN OEUVRE DES ACTIONS COMMUNAUTAIRES SPÉCIFIQUEMENT SANITAIRES

L'efficacité d'une action se mesure a priori au caractère contraignant des instruments, moyens, respectivement aux effets que ces moyens sont susceptibles de produire.

L'absence de supports directs contraignants

Les deux types d'instruments juridiques contraignants, à savoir:

L'évolution thérapeutique elle-même fait apparaître de nouveaux risques, pour lesquels il est souhaitable d'organiser des réseaux de surveillance transnationaux, comme c'est le cas notamment en matière de transplantation d'organes ou de tissus. Les affaires du sang contaminé, en France et en Allemagne illustrent à quel point le cloisonnement national des travaux et des observations peut avoir des conséquences dramatiques.

La voie de la coopération institutionnelle de l'Union européenne, dotée de ses nouvelles compétences sanitaires, désormais ouverte avec d'autres organismes et organisations non gouvernementales, permet un développement plus efficace des actions de santé publique au moyen d'études, d'échanges d'informations, de gestion des données plus rationnelle à finalité sanitaire.

L'intégration du droit de l'OMS dans le droit communautaire de la santé qui s'est en particulier déjà réalisé sur le fondement de l'article 229 du Traité CEE (ex. intégration du système OMS de certification de qualité des médicaments avec la directive du Conseil 89/341/CEE instaurant les bonnes pratiques de fabrication communautaires) est destinée à s'accroître avec l'article 129 du Traité de Maastricht.

B. L'effet de l'établissement de normes techniques

Tout un arsenal de normes de base à effet de santé publique a été construit jusqu'alors sur base des volets sanitaires des actions communautaires. Cette normalisation communautaire est marquée par la volonté d'éliminer les barrières techniques établies, au plan national, pour des motifs de sécurité et de santé.

Pour ne citer que :

- Les normes techniques concernant la protection contre les rayonnements ionisants;
- La santé et la sécurité sur les lieux de travail: l'harmonisation sur base des „prescriptions minimales applicables progressivement" en matière de sécurité au travail a été rendue possible et nécessaire par la libre circulation des travailleurs, tendant à constituer à partir d'un faisceau de plus en plus dense de dispositions communautaires de santé, un édifice permettant à moyen ou long terme une harmonisation des politiques nationales à travers une lente convergence vers l'européanisation de la santé.

Cependant il faut se rendre à l'évidence: l'Europe de la santé ne pourra se réaliser aussi longtemps qu'aucun consensus politique n'aura lieu sur l'organisation du système des soins et son financement en vue de l'harmonisation des systèmes de protection sociale, projet fort ardu qui, en raison de son extrême complexité et des susceptibilités nationales, a été abandonné jusqu'ici.

CONCLUSION

La place de la santé publique dans la politique d'intégration européenne, d'accessoire qu'elle était, ne s'est pas avec le Traité sur l'Union européenne fondamentalement modifiée.

Son affirmation constitutionnelle reste caractérisée par une apparition timide, ne couvrant au demeurant que son côté prophylactique et non curatif. Ce n'est que par sa normatisation en tant que concept global de promotion de la santé qu'elle se distingue des initiatives de fait prises déjà auparavant et en constitue en quelque sorte la légitimation ex post.

Sa légitimité en tant que „politique" est compromise. Pour le moins terminologiquement elle n'a pas reçu les honneurs de cette qualification. Alors que dans d'autres domaines il est fait référence à une politique, les initiatives de la Communauté dans ce domaine restent qualifiées de „contribution". Significatif ou non, il reste que l'action de la Communauté en ce domaine, de contribution qu'elle doit être à la réalisation d'un niveau élevé de protection de la santé, n'est pas une action qui relève d'un transfert de compétence des États membres, mais d'une compétence subsidiaire dans un domaine qui reste gouverné par le principe de la souveraineté nationale.

L'absence de caractère obligatoire, contraignant, des actions communautaires d'encouragement, traduites dans des „recommandations" font craindre un impact de nature hypothétique et n'autorisent certainement pas à conclure à une efficacité d'a priori.

Cependant le dynamisme dont ont fait preuve les institutions de la Communauté jusqu'à l'heure, notamment à travers le développement des compétences implicites, la multiplication des normes techniques, la jurisprudence développée par la Cour de Justice des Communautés européennes d'une part et la prise de conscience des États membres tant de la nécessité que des avantages certains du traitement supranational des problèmes dépassant le cadre purement national, imposera à terme l'européanisation de la santé.

LITTERATURE

Cassan, M.: L'Europe communautaire de la santé, Economica, Paris,1989.

Philip, C.: Textes institutifs des Communautés européennes, PUF, Paris, 1993.

Chabrun-Robert, M.: Le traîté sur l'Union européenne et la santé. Le Concours médical 1992, 114, 2324-2327

LES NEUROPATHIES DES GAMMAPATHIES MONOCLONALES A IgM

ABSTRACT:

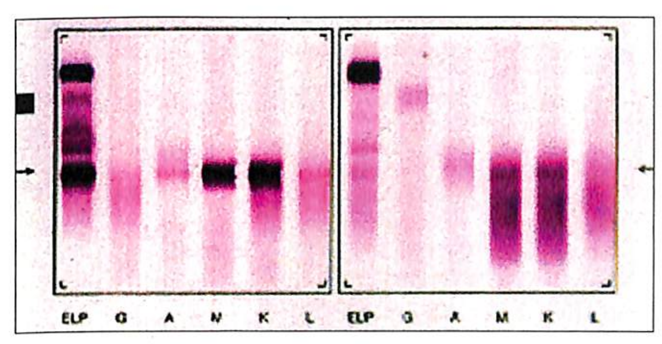
A peripheral polyneuropathy is often associated with an IgM monoclonal gammapathy. The monoclonal protein often binds to carbohydrate epitopes on glycoproteins and/or glycolipids of the human peripheral nerve. The clinical syndrome is related to the antigen-specificity of the IgM protein. Detection of anti-myelin antibodies and further characterization of their immunogenic specificity provide an important aid in the differentiel diagnosis of late-onset chronic polyneuropathies.

R.L. HUMBEL, P. SCHMIT, G. GILSON *

*** Laboratoire d'Immunopathologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, L-1210 LUXEMBOURG**

Une neuropathie périphérique est assez fréquemment observée dans les gammapathies monoclonales. Elle complique environ 5% des maladies de Waldenström et plus rarement une leucémie lymphoïde ou un lymphome (1,2). La fréquence est beaucoup plus élevée dans les gammapathies monoclonales à IgM dites bénignes ou de nature indéterminée avec un taux sérique d'IgM monoclonale faible et sans infiltration lympho-médullaire (3).

Différents types de neuropathies périphériques ont été décrits en association avec une gammapathie IgM monoclonale. Il existe de plus en plus d'arguments suggérant qu'une grande partie de ces neuropathies ont une origine auto-immune. Un grand nombre d'IgM monoclonales malignes ou, le plus souvent, «bénignes» ont une activité anticorps contre des constituants du nerf périphérique. La symptomatologie neurologique est en rapport avec la nature et



Détection et identification des paraprotéines monoclonales à IgM par immunofixation

1. Maladie de Waldenström

2. Gammapathie IgM faible (MGUS)

la localisation de l'antigène cible au sein du nerf périphérique (4).

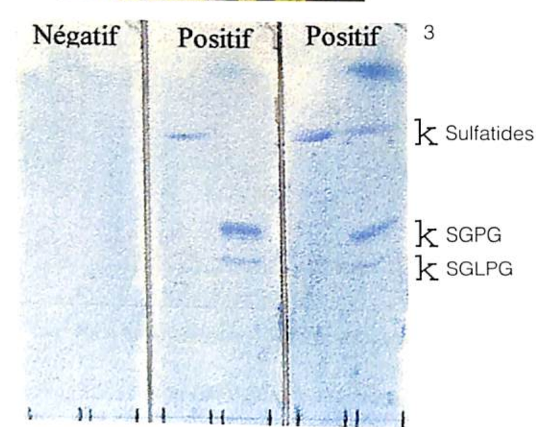
Les anticorps associés aux neuropathies sont dirigés contre différents constituants du nerf périphérique, les plus fréquents étant représentés par des épitopes glycosylés exprimés sur des glycoprotéines ou des glycosphingolipides (5). (Tableau 1)

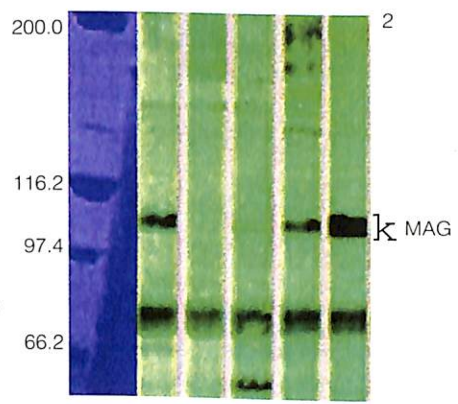
	ANTI-MYELINE (MAG)	ANTI-GANGLIOSIDE GM1	ANTI-DISIALO GANGLIOSIDES	ANTI-SULFATIDES	ANTI-TUBULINE
Type d'Atteinte	Sensitive/Motrice	Motrice	Sensitive	Sensitive	Sensitive
Distribution	Symétrique	Asymétrique	Symétrique	Symétrique	Aysmétrique
Topographie	Distale	Distale	Distale	Distale	Distale
Membres Atteints (début)	Inférieurs	Supérieurs	Inférieurs	Inférieurs	Supérieurs
Réflexes Tendineux	Abolis	Normaux	Abolis	Diminués	Diminués
Ataxie	+	-	++	-	-
Tremblements	+	-	+	+	-
Crampes/Fasciculations	-	+	-	-	-

Tableau 1: Principales caracteristiques des Neuropathies avec Gammapathies A IgM

LA NEUROPATHIE AVEC IgM ANTI-MYÉLINE

Elle représente environ 2/3 des cas de neuropathie associée à une gammapathie IgM. C'est une polyneuropathie d'un type très particulier qui touche le plus souvent les hommes et qui se manifeste en moyenne pendant la sixième décennie. Il s'agit d'une polyneuropathie sensitive, plus rarement sensitivo-motrice et ceci uniquement en phase ultime de la maladie, lentement progressive, évoluant à bas bruit. Elle débute par des troubles de la sensibilité à type de paresthésies (fourmillements, engourdissement) aux extrémités des membres inférieurs. Puis la symptomatologie s'enrichit de manière ascendante et symétrique, avec survenue de dysarthries (brûlures, sensation de striction), d'une insensibilité des plantes des pieds avec trouble de la perception





Détection des anticorps anti-myéline.

1) *Immunofluorescence indirecte sur coupe de nerf sciatique de singe.*
2) *Confirmation des anti-MAG par Western-Blot.*
3) *Recherche des anti-sulfoglycolipides par chromatographie sur couche mince et immunoempreinte.*

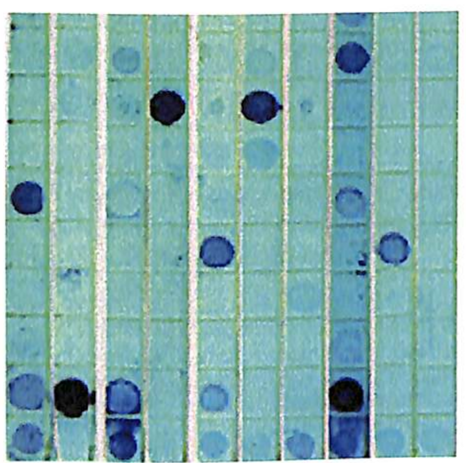
du sol, et d'une ataxie. Les tremblements sont quasi constamment observés. L'aréflexie tendineuse limitée aux membres inférieurs est constante. Sur le plan électrophysiologique, la maladie se caractérise par des vitesses de conduction réduites et des latences distales motrices très allongées traduisant une démyélinisation. (2,6)

Les anticorps anti-myéline réagissent avec divers constituants de la myéline du nerf périphérique, des glycoprotéines et des glycolipides qui portent un déterminant oligosaccharidique particulier, l'acide 3 sulfate-glucuronique. La protéine reconnue est essentiellement la MAG (myelin associated glycoprotein). Les constituants lipidiques sont le sulfate-3 glucuronosyl paragloboside (SGPG) et les sulfate 3-glucuronyl-N-acétyllactosamine-paragloboside (SGLPG) (7). Les anticorps anti-myéline se recherchent en routine par immunofluorescence indirecte sur des coupes de nerf sciatique de singe. La caractérisation des anti-MAG se fait par ELISA ou par le Western-Blot. Il est également possible de rechercher les anticorps réagissant avec les sulfoglycolipides par immunoempreinte après séparation chromatographique des glycolipides acides extraits de la queue de cheval de boeuf (8).

LA NEUROPATHIE AVEC IgM ANTI-GANGLIOSIDE GM1

La présence d'IgM réagissant avec le ganglioside GM1 a été décrite en association avec une forme particulière de neuropathie se présentant comme une mononeuropathie multiple motrice, lentement progressive et d'évolution variable. Ce déficit moteur prédomine aux membres supérieurs avec une distribution distale et asymétrique. Les fasciculations et les crampes sont très fréquentes. Les réflexes tendineux sont généralement préservés. L'amyotrophie est peu marquée, contrastant avec la faiblesse. Sur le plan électrophysiologique cette neuropathie se caractérise par des blocs de conduction purement moteurs persistants et multifocaux (9).

Il existe de nombreux types d'anticorps anti-gangliosides qui réagissent avec les différents sites antigéniques présents sur les gangliosides. L'épitope reconnu dans la neuropathie motrice est la liaison osidique Gal (b1-3)GalNac qui forme le disaccharide terminal du ganglioside GM1. La recherche des anticorps anti-gangliosides est réalisée par ELISA ou par immunodot. Cette dernière technique semble la plus performante actuellement (10).



Recherche des anticorps anti-gangliosides et anti-sulfatides par immunodot (Schmit P. et al.: 3rd Dresden Symposium on auto-antibodies, Sept. 1996)

LA NEUROPATHIE AVEC IgM ANTI-DISIALOGANGLIOSIDES

Certains patients présentant une neuropathie sensitive prédominante en association avec une paraprotéine monoclonale IgM réagissant avec des gangliosides portant un double résidu d'acide sialique, tels que GD1b, GD1a et GD3. Contrairement à ce que l'on observe dans les neuropathies avec anticorps anti-GM1, il s'agit ici d'une neuropathie atteignant les grosses fibres avec ataxie et aréflexie et quelques fois une ophtalmoplégie. 50% des malades ont aussi des agglutinines à froid lorsque les anticorps se lient aux antigènes Pr2 et Pr1 des globules rouges. Cette association est souvent dénommée CANOMAD, formé des abréviations pour Chronic, Ataxic, Neuropathy, Ophtalmoplegia, Monoclonal gammapathy, Agglutinins-Disease. La réactivité avec le ganglioside GQ1b est surtout démontrée en association avec l'ophtalmoplégie (11).

LA NEUROPATHIE AVEC IgM ANTI-SULFATIDES

Il existe également, bien que beaucoup plus rare, une neuropathie avec protéine monoclonale IgM réagissant avec les sulfatides. Il s'agit d'une neuropathie axonale des petites fibres, exclusivement sensitive. Les sul-

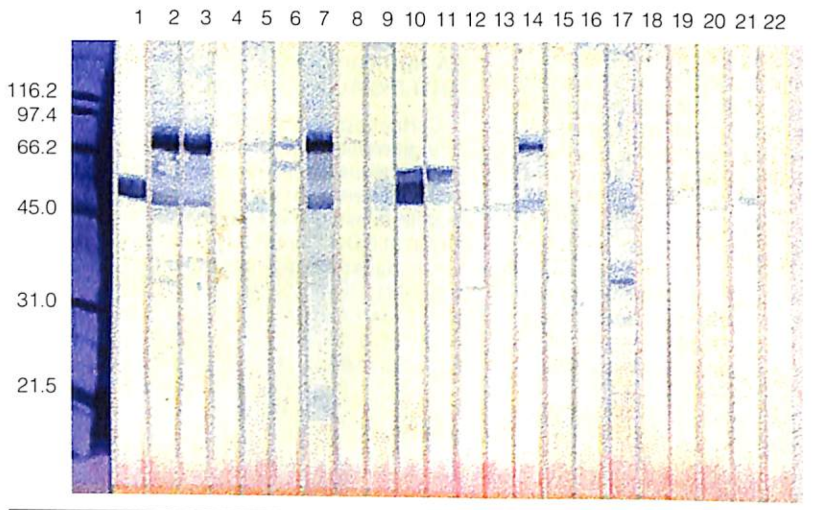
fatides sont concentrés dans la myéline du nerf périphérique ainsi que dans les neurones ganglionnaires. Il a été démontré que les anticorps peuvent se lier à la surface des ganglioneurones du rat. Les anticorps anti-sulfatides ont des réactions croisées avec la MAG et les sulfoglucuronyl-glycolipides du nerf et ils peuvent donc coexister dans la neuropathie démyélinisante avec les anti-MAG. Il existe cependant des formes de neuropathies sensitives avec une protéine monoclonale IgM réagissant uniquement avec les sulfatides (12). Les anticorps anti-sulfatides se recherchent par immunofluorescence et par immunodot.

LA NEUROPATHIE AVEC IgM ANTI-TUBULINE

Une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique est observée chez les patients porteurs d'une gammapathie monoclonale avec IgM réagissant avec la tubuline. Le tableau clinique est fait d'un déficit sensitif débutant aux membres supérieurs qui sont atteints précocement et se traduisant par des paresthésies. L'atteinte est distale et asymétrique. Les réflexes tendineux sont diminués ou absents. L'évolution de la maladie est lentement progressive. L'électrophysiologie montre des signes de démyélinisation. La présence d'anticorps anti-tubuline peut être démontrée par le Western-Blot (13).

RECHERCHE DES AUTOANTICORPS

L'activité anticorps du sérum vis-à-vis des constituants du système nerveux peut être recherchée par différentes techniques, plus ou moins simples ou plus sophistiquées reservées à des laboratoires de biologie spécialisés. Le tableau 2 indique les méthodes généralement utilisées.



Recherche et identification des anticorps anti-tubuline (flèche) par Western-Blot

1. Monoclonal anti-ß III tubuline

10. Sérum positif pour anti-ß III tubuline

ANTICORPS	METHODE	SUBSTRAT/ANTIGENE
ANTI-MYELINE	Immunofluorescence indirecte	Nerf sciatique de primate
- MAG	ELISA	MAG extraite du SNC
- MAG	Western-Blot	MAG extraite du SNP
- Sulfoglycolipides (SGPG, SGLPG)	Immunoempreinte après chromatographie	Glycolipides extraits du SNP
ANTI-GANGLIOSIDES	Immunodot Immunoempreinte	Gangliosides extraits du SNC
ANTI-SULFATIDES	Immunodot Immunoempreinte	Sulfatides extraits du SNC
ANTI- ß TUBULINE	Western-Blot	Extraits du SNP

Tableau 2: Méthodes utilisées pour la recherche des anticorps

RÔLE PATHOGÈNE DES ANTICORPS

Plusieurs arguments suggèrent que les IgM monoclonales avec activité anticorps jouent un rôle dans la physiopathologie de la maladie neurologique. L'action directe des anticorps a pu être démontrée par la mise en évidence à la biopsie du nerf sural d'un dépot d'IgM sur la myéline chez les patients avec anticorps anti-MAG et sur les noeuds de Ranvier, chez les malades avec anticorps anti-gangliosides. L'immunisation de l'animal d'expérience par les anticorps anti-myéline cause un déroulement caractéristique des lamelles de myéline et une démyélinisation. L'injection d'anticorps anti-gangliosides provoquent chez les animaux immunisés des troubles de la conduction nerveuse (14, 15, 16).

CONCLUSION

Une neuropathie périphérique est assez fréquemment associée aux gammapathies monoclonales à IgM. Elle relève d'un processus auto-immun dirigé contre des constituants du nerf périphérique. L'aspect clinique est variable en fonction des antigènes reconnus. Le diagnostic peut être facilement établi par la recherche et la caractérisation d'autoanticorps spécifiques dans le sérum des malades.

RÉFÉRENCES

1. MIESCHER G.C., STECK A.J.: Paraproteinemic neuropathies. Baillière's Clinical Neurology 1996; 5: 219-232
2. LEGER J.M., CHASSANDE B., BOUCHE P.: Neuropathies périphériques associées à une gammapathie monoclonale IgM: Aspects cliniques et électrophysiologiques. Rev. Neurol. (Paris), 1996; 152: 394-399
3. NOTERMANS N.C., WOKKE J.H.J., LOKHORST H.M., FRANSSEN H., van der GRAAF Y., JENNEKENS F.G.I.: Polyneuropathy associated with monoclonal gammapathy of undetermined significance. Brain 1996; 117: 1385-1393
4. NOBILE-ORAZIO E., MANFREDINI E., CARPO M., MEUCII N., MONACO S., FERRARI S. et al.: Frequency and clinical correlates of auto-neural IgM antibodies in neuropathy associated with IgM monoclonal gammapathy. Ann. Neurol. 1994; 36: 416-424
5. HUMBEL R.L., SCHMIT P.: Autoanticorps dans les maladies du système nerveux. Bull. Soc. Sci. Med. (Luxembourg) 1996; 1: 13-24
6. ELLIE E., VITAL A., STECK A., BOIRON J.M., VITAL C., JULIEN J.: Neuropathy associated with «benign» anti-myelin associated glycoprotein M gammapathy: clinical, immunological, neurophysiological, pathological findings and response to treatment in 33 cases. J. Neurol. 1996; 243: 34-43
7. VAN DEN BERG L.H., HAYS A.P., NOBILE-ORAZIO E., KINSELLA L.J., MANFREDINI E., CORBO M. et al.: Anti-MAG and anti-SGPG antibodies in neuropathy. Muscle-Nerve 1996; 19: 637-643
8. SCHMIT P., HUMBEL R.L., GILSON G.: Evaluations of four different methods for the detection of anti-myelin autoantibodies. Poster, August 1997; Basel MEDLAB
9. KUSUNOKI S., SHIMIZU T., MATSUMURA K., MAEMURA K., MANNEN T.: Motor dominant neuropathy and IgM paraproteinemia: the IgM-protein binds to specific gangliosides. J. Neuroimmunol. 1989; 21: 177-181
10. HUMBEL R.L., SCHMIT P.: Anticorps anti-gangliosides et neuropathies périphériques. Rev. Med. Liège 1996; 51: 368-375
11. DANNE G.C., FARRER R.G., DALAKAS M.C., QUARLES R.H.: Sensory neuropathy associated with monoclonal immunoglobulin M to GD1b ganglioside. Ann. Neurol. 1992; 31: 683-685
12. VAN DEN BERG L.H., LANKAMP C.L.A.M., de JAEGER A.E.J., NOTERMANS N.C., SODAAR P., MARRINCK J. et al.: Anti-sulfatide antibodies in peripheral neuropathy. J. neurol. Neurosurg. Psychiatry 1993; 56: 1164-1168
13. CONNOLLY A.M., PESTRONK A., MEHTA S., YEE W.C., GREEN B.J., FEELIN C. et al.: Serum IgG monoclonal autoantibodies binding to the 301-314 amino acid epitope of ß-tubulin. Neurology 1997; 48: 243-248
14. BROUET J.C.: Physiopathologie des IgM monoclonales associées à une neuropathie périphérique. Rev. Neurol. (Paris) 1996; 152: 390-393
15. LATOV N.: Pathogenesis and therapy of neuropathies associated with monoclonal gammapathies. Ann. Neurol. 1995; 37: 32-42
16. HARTUNG H.P., ZIELASEK J., JUNG S., TOKYA K.U.: Effector mechanisms in demyelinating neuropathies. Rev. Neurol. (Paris) 1996; 152: 320-327

"Le nouvel IPP qui agit très exactement au cœur de la pompe!"



Dans le traitement de l'ulcère duodénal, de l'ulcère gastrique et de l'oesophagite, le PANTOZOL® permet un succès thérapeutique optimal et un soulagement rapide des douleurs[1]. Le PANTOZOL® se distingue par sa fixation spécifique au cœur du canal excréteur de la pompe à protons[2]. Sa pharmacocinétique est linéaire[3] et constante[4]. La biodisponibilité du PANTOZOL® n'est pas influencée par la prise d'aliments ou d'antacides[5]. De par sa précision, le PANTOZOL® ne présente aucune interaction médicamenteuse connue[6] à ce jour. De plus, sa posologie est facile: 1 comprimé par jour[7]. Vous pouvez, dès aujourd'hui, offrir à vos patients les bénéfices de cette précision.

1. Fitton A. and Wiseman L. Drugs 1996; 5 (3): 460-482
2. Shin J. et al. Aliment Pharmacol Ther 1994; 8 (Suppl.1): 11-23
3. Bliesath H. et al. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; Vol 32, 1: 44-50
4. Benet L.Z. and Zech K. Aliment Pharmacol Ther 1994: 8 (Suppl.1): 25-32
5. Hartmann M. et al. Gastroenterology 1994; 106 (Suppl.4): A91
6. Steinijans V.W. Int J Clin Pharmacol Ther 1996; Vol.34; S3-S81
7. Müller P. Z Gastroenterol 1992; 30: 771-775



Les bénéfices de la haute précision

PANTOZOL® (127 IS 98 F3) **Composition:** Pantoprazol. natr. sesquihydras 45,1 mg (correspondant à pantoprazole 40,0 mg) -Natrii carbonas anhydr. - Mannitol. - Crospovidon. - Polyvidon. K 90 - Calcii stearas - Hydroxypropylmethylcellulos. 2910 - Polyvidon. K 25 - Titanii dioxid. E 171 - Ferri lutei oxid. E 172 - Propylenglycolum - Eudragit L 30 D - Triethyl. citras **Formes, voies d'administration et conditionnements:** Emballage de 28 comprimés. Emballage clinique de 7 comprimés. **Indications:** - Ulcère duodénal - Ulcère gastrique - Oesophagite de reflux moyenne et grave *Remarque:* Le pantoprazole n'est pas indiqué dans le traitement de plaintes gastro-intestinales mineures comme la dyspepsie nerveuse. **Posologie et mode d'emploi:** La posologie recommandée est en général de 1 comprimé gastrorésistant de PANTOZOL® par jour. Chez la plupart des patients le soulagement symptomatique survient rapidement. La dose journalière de 40 mg de pantoprazole ne peut être dépassée chez les patients âgés, ou chez les patients souffrant d'une perturbation de la fonction rénale. On ne dispose pas de données cliniques sur le traitement au PANTOZOL® chez les enfants. *Instructions générales:* Les comprimés gastrorésistants PANTOZOL® ne seront ni croqués, ni écrasés, mais avalés entiers avec un peu d'eau, avant ou pendant le petit déjeuner. Un ulcère duodénal guérit en général endéans les 2 semaines. Chez certains patients, un traitement supplémentaire de 2 semaines peut être nécessaire afin d'obtenir une guérison totale. Pour le traitement des ulcères gastriques et des oesophagites de reflux, un traitement de 4 semaines est habituellement nécessaire et peut être prolongé jusqu'à 8 semaines. En l'absence de données suffisantes sur un traitement à long terme chez l'être humain, la durée du traitement de 8 semaines ne sera pas dépassée. **Contre-indications:** En général le pantoprazole ne peut être administré en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du produit, ni aux patients présentant une fonction hépatique déficiente, ni aux enfants. **Effets indisérables:** Le traitement au pantoprazole peut occasionellement entraîner maux de tête et diarrhée. De rares cas de nausées, douleurs épigastriques, flatulences, rashs cutanés, prurit et vertiges ont été rapportés. Oedème, fièvre, début de dépression et troubles visuels (vision trouble) ont été observés chez certains individus. **Byk Belga s.a. - rue Anatole France 115-121 - 1030 Bruxelles Délivrance:** Sur prescription médicale. **Dernière adaptation de la notice:** Février 1996.

PROPHAC 5, Rangwé L-2412 Howald Tél.: 482 482-400



Byk Belga S.A.

FACTEUR V LEIDEN ET THROMBOPHILIE

P. MAHASSEN, M. DICATO

Hématologie-Cancérologie
Centre Hospitalier de Luxembourg
L-1210 Luxembourg

Les mécanismes impliqués dans la survenue des thromboses veineuses ont été appréhendés pour la 1[re] fois par HUNTER en 1834 qui a décrit la phlébothrombose. A la même époque VIRCHOW définit les mécanismes de la thrombose: La stase, la lésion vasculaire et la modification de l'hémostase.

En 1965 EGEBERG a décrit l'état d'hypercoagulabilité ou thrombophilie avec le 1[er] cas de déficit en antithrombine III (1). Depuis, plusieurs études ont montré que les déficits en inhibiteurs de la coagulation (AT, Prot C, Prot S) présentent 8 à 12% des maladies thromboemboliques (2).

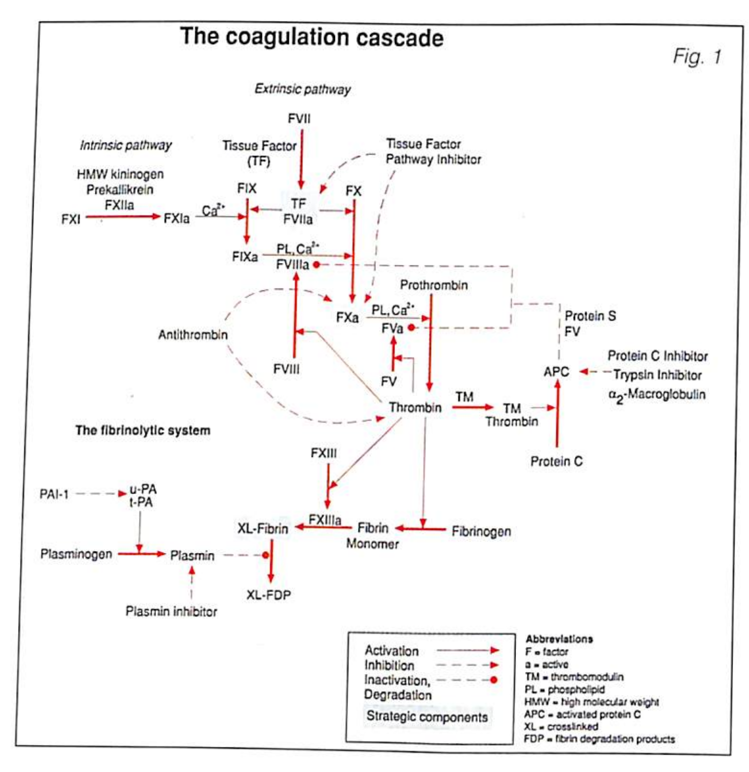
En février 1993, DAHLBÄCK et al. ont décrit une nouvelle anomalie héréditaire, transmise sur un mode autosomal dominant associée à la thrombophilie: La résistance à la protéine C activée (RPCa.) (3). Cette anomalie se définit par une activité anticoagulante anormalement faible de la protéine C activée (PCa) sur les temps de coagulation. En 1994, BERTINA et al. ont montré que la RPCa était presque toujours associée à une mutation unique au niveau du premier site de clivage du facteur V (FV) par la PCa, appelé aussi FV Leiden ou mutation R506Q (4).

Dans la population ayant des antécédents thromboemboliques veineux, les études épidémiologiques montrent que la RPCa est fréquente puisque sa prévalence varie entre 15 et 25% et est donc largement plus élevée que celle de l'ensemble des autres anomalies (5, 6). En revanche, la RPCa ne paraît pas augmenter le risque de thrombose artérielle ou d'accident vasculaire cérébral (7). Il est important de noter que 2 à 7% de la population normale a cette même anomalie.

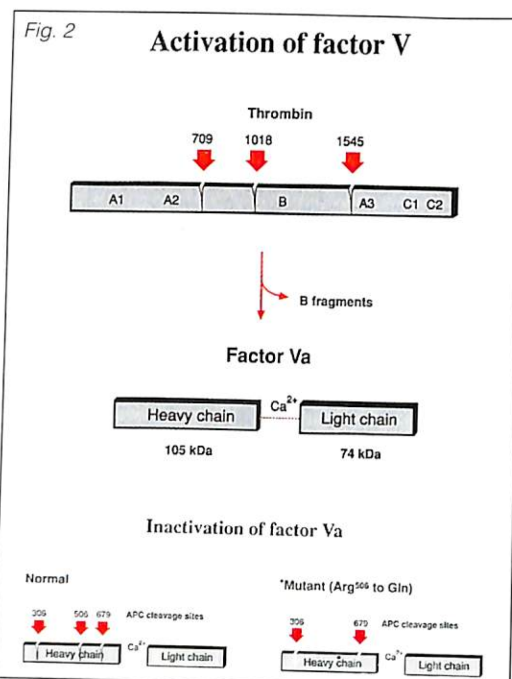
LE SYSTÈME DE LA PROTÉINE C ET LE RÔLE DU FACTEUR V

SYSTÈME DE LA PROTÉINE C

Le système de l'hémostase est déclenché par le contact du sang circulant avec un récepteur: le facteur tissulaire. Le facteur tissulaire fixe le facteur VII, ce qui lui confère une activité enzymatique



et lui permet d'activer les facteurs IX et X. Le facteur IXa forme avec les phospholipides anioniques des plaquettes activées et le facteur VIIIa un complexe enzymatique actif capable de transformer le X en Xa. De même le facteur Va s'associe au Xa au sein du complexe prothrombinase où il est fixé aux phospholipides anioniques des membranes plaquettaires. Le Xa clive la prothrombine en thrombine aboutissant à la transformation du fibrinogène en fibrine (fig. 1). La thrombine a un effet rétroactif: elle augmente sa propre formation en activant les facteurs V et VIII et en activant les plaquettes.



Les facteurs V et VIII une fois activés peuvent augmenter d'environ 10.000 fois la vitesse de génération de la thrombine en présence des phospholipides. Mais la formation de la thrombine est régulée d'une part par l'antithrombine qui inactive les enzymes de la coagulation et d'autre part à l'aide du système Prot C. La Prot C est une protéine vitamine K dépendante. Elle circule sous la forme d'un zymogène qui est activé par la thrombine fixée à un récepteur présent à la surface de l'endothélium vasculaire: la thrombomoduline. Sous cette forme la thrombine perd ses propriétés prohémostatiques pour devenir l'activateur du système de la Prot C. La Prot C se transforme en protéase PCa. La PCa en présence des phospholipides membranaires (plaquettes et cellules endothéliales) le cofacteur PS et le Ca^{++} dégrade le facteur Va et agira par clivage en freinant la génération de la thrombine.

STRUCTURE DU FACTEUR V

Le facteur V est une protéine de 330 kD, codée par un gène situé sur le chromosome 1 (8). Il comprend 25 exons, codant

pour les différents domaines A1, A2, B, A3, C1, C2. Le domaine B, dit de connexion, est libéré lors de l'activation du facteur V après clivage de trois liaisons peptidiques impliquant l'Arg 709, 1018, 1545. Le facteur Va est formé d'une chaîne lourde A1-A2 reliée par des ions calciques à une chaîne légère A3-C1-C2. La chaîne légère comporte deux sites de fixation C2 pour les phospholipides membranaires et la liaison avec le facteur Xa, ainsi que le domaine A3 comme site de fixation pour la PCa. La PCa clive la chaîne lourde du facteur Va après l'Arg506. L'inactivation totale du facteur Va n'est observée qu'après clivage d'un pont Arg-sérine en position 306 (fig 2.).

En mai 1994, BERTINA abordent des études moléculaires du facteur V de plusieurs familles avec RPCa (4). Ces études ont abouti à une même mutation ponctuelle de l'exon 10. Cette mutation induit le remplacement de l'Arg en position 506 par une glutamine. Cette substitution se situe au niveau du premier site de clivage du facteur Va par la PCa et rend le Va muté résistant à l'action inhibitrice de la PCa. Ce facteur V **anormal** est dénommé **FVQ506** ou facteur **V Leiden**.

RÉSISTANCE À LA PROT C ACTIVÉE

En février 1993 DAHLBÄCK (3) décrit une anomalie héréditaire de la réponse à la Protéine C activée comme facteur prédisposant aux thromboses: une faible activité anticoagulante de la protéine C activée a été observée chez un homme de 41 ans qui a eu un premier épisode de thrombose veineuse profonde à l'âge de 19 ans, puis de multiples récidives de thromboses veineuses entre 38 et 45 ans. Plusieurs membres de sa famille avaient également des antécédents thrombotiques. Une exploration de son hémostase n'avait révélé aucun déficit congénital. Cependant, DAHLBÄCK constate une réponse anormale après addition de PCa exogène à son plasma: l'effet anticoagulant obtenu est plus faible que celui obtenu par addition de PCa à un plasma témoin (fig. 3). Cette résistance plasmatique à la PCa peut être secondaire: à un anticorps anti-PCa, à un inhibiteur enzymatique de la PCa ou à un déficit en prot S. En effet, toutes ces hypothèses ont été progressivement écartées.

Donc la RPCa est une anomalie héréditaire transmise sur un mode autosomal dominant.

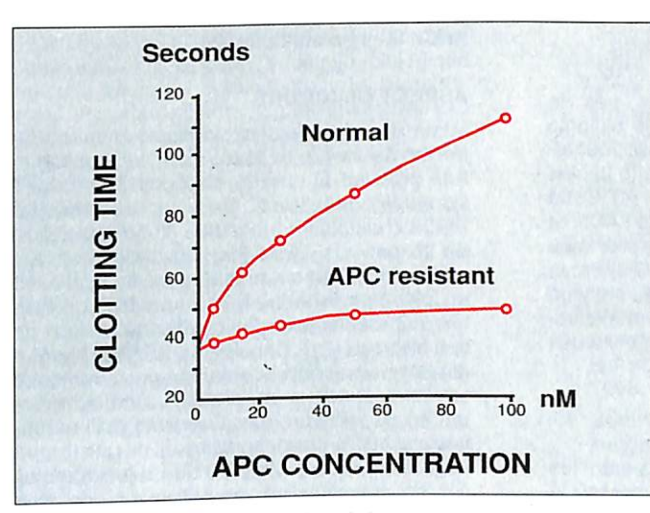


Fig. 3: Réponse à la protéine C activée sujet notmal – sujet RPCa (3)

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Deux approches diagnostiques de la RPCa peuvent être envisagées:

Les techniques fonctionnelles
Les techniques génétiques

1. LES TECHNIQUES FONCTIONNELLES

1.1 Techniques chronométriques

* Prélèvement

Ce test s'effectue sur du sang prélevé par ponction veineuse sur un tube citraté et centrifugé 20 minutes à 4500 tours/minutes. Certaines conditions pré-analytiques doivent être rigoureusement respectées. En effet, la qualité de la centrifugation (nombre des plaquettes résiduelles dans le plasma) et la rapidité de la séparation du plasma peuvent influer les résultats de ce test (9). D'autre part, la congélation à –70°C n'est pas indispensable à la conservation du plasma et une température de –30°C est suffisante avec des résultats valables pendant une période d'au moins deux mois (10).

* Méthode

La plupart des travaux rapportés utilisent le test décrit par DAHLBÄCK. La technique est simple et repose sur l'appréciation de la réponse plasmatique à l'addition de PCa sur le TCA (Temps de Céphaline Activé).

* Expression des résultats et valeurs normales

Les résultats sont exprimés en rapport:

$$\frac{\text{TCA avec PCa}}{\text{TCA sans PCa}}$$

Chez les sujets normaux, le temps de coagulation du TCA avec PCa est deux à cinq fois plus long que celui du TCA sans PCa. Il semble que la valeur seuil se situe aux alentours de 2,0 et qu'en dessous, les résultats sont anormaux. Cette valeur seuil (moyenne ?B1?2 SD) est calculée à partir d'une population témoin de 50 sujets sains: la valeur normale de ce rapport est dans notre laboratoire supérieur à 2,0.

* Modification du test

Une modification du test permet d'évaluer la résistance à la PCa chez les sujets sous antivitamines K (AVK) (11). Le test modifié utilise la technique basée sur le TCA mais avec une dilution préalable au 1/5 du plasma à tester dans un plasma déficient en facteur V. Cette dilution corrige le déficit en facteurs vitamine K dépendants et permet d'apprécier la sensibilité du facteur V du patient à la PCa sans que la baisse des facteurs vitamine K dépendants n'interfère sur le test. Ce test s'avère plus spécifique de la présence du facteur V Leiden que le test sans dilution dans du plasma déficient en facteur V (12). En cas de traitement héparinique, le traitement préalable du plasma par un inhibiteur de l'héparine permet l'utilisation de ce test (9).

1.2 Technique Amidolytique

Des techniques amidolytiques mesurant l'inactivation du facteur VIII par la PCa ont été proposées et sont en cours d'évaluation (13).

2. LES TECHNIQUES MOLÉCULAIRES

La mutation correspondant au facteur V Leiden concernant dans tous les cas le nucléotide G 1691, les techniques de biologie moléculaire deviennent indispensables pour affirmer le diagnostic. L'étude moléculaire la plus simple utilisée est celle de BERTINA (4). Cette technique permet après extraction de l'ADN et amplification (PCR), de visualiser la présence de la mutation G 1691 – A (Agr. 506 Glu) par la disparition d'un site de restriction de l'enzyme MnlI qu'elle entraîne. Cette technique s'effectue sur du sang prélevé par ponction veineuse sur un tube EDTA .

3. RÉSULTATS

3.1 Variations physiologiques

Il existe des différences de résultats entre les hommes et les femmes (5), les valeurs chez la femme semblent légèrement plus basses que chez l'homme.

Le rapport PCa est significativement diminué durant la grossesse (14).

3.2 Interférences médicamenteuses

Le rapport RPCa est significativement diminué lors de la prise de pilule oestroprogestative (15, 16). Le problème de l'héparine et des AVK peut être contourné par la technique modifiée.

3.3 Allongement préexistant du TCA

Plusieurs travaux montrent la fréquence élevée d'anomalies du test fonctionnel chez des sujets présentant un anticoagulant circulant (17, 18) avec absence de facteur V Leiden.

3.4 Discordance et difficultés d'interprétation

Dans 95% des cas, la RPCa correspond à la mutation R506Q. Dans 5% des cas l'anomalie phénotypique ne s'accompagne pas de l'anomalie génotypique. Les RPCa sans la mutation V Leiden sont parfois des RPCa acquises. La signification clinique de ces anomalies acquises n'est pas connue à l'heure actuelle. A ce jour, aucune autre anomalie génotypique n'a été montrée responsable de RPCa.

* Protéine S (PS): le ratio RPCa n'est pas influencé par la variation de la concentration en PS. Par contre la présence de la mutation R506Q peut influencer le test fonctionnel de la PS. et faire conclure à des diagnostics incorrects (19).

* Influence des facteurs V et VIII: le taux de facteur V à l'exception des déficits homozygotes en facteur V n'influence pas le résultat du test phénotypique. Le taux de facteur VIII influence de façon variable les résultats; des fortes concentrations de facteur VIII (syndrome inflammatoire) peuvent entraîner des ratios de RPCa franchement bas (20).

ASPECT CLINIQUES

Les données épidémiologiques montrent la fréquence élevée de la résistance plasmatique à la protéine C activée dans les thromboses veineuses primitives. Griffin a retrouvé un RPCa chez plus de la moitié d'une population de 25 patients ayant fait une thrombose veineuse inexpliquée. Chez 20 patients ayant soit un déficit en Protéine C soit un déficit en Protéine S, seulement deux patients avaient un test anormal (21). L'équipe de BERTINA a étudié 301 patients ayant présenté une thrombose veineuse et 301 sujets témoins. Une anomalie de réponse à la protéine C activée était retrouvée chez 21% des patients ayant eu une thrombose contre seulement 5% des sujets témoins (6). La transmission de l'anomalie, de type autosomique dominant, était confirmée. Svensson a étudié 104 patients consécutifs présen-

tant une thrombose veineuse et 130 témoins (22). Ceux ayant présenté une thrombose veineuse avaient une activité anticoagulante de la protéine C activée significativement plus basse que celle des témoins. En fait 33% des patients avaient des valeurs en PCa diminuée, contre 7% parmi les sujets contrôlés. Ces valeurs sont concordantes avec celles retrouvées dans l'étude hollandaise (6) et identiques à celles rapportées par FAIONI (19). La transmission familiale de l'anomalie était confirmée au sein de 76% des familles ayant été étudiées. L'étude familiale a également permis d'établir qu'à l'âge de 45 ans, 41% des sujets ayant une résistance à l'action de la protéine C activée auront eu une thrombose veineuse contre seulement 3% chez les témoins. D'autre part, l'augmentation du risque de développer une thrombose veineuse chez des sujets porteurs de l'anomalie est estimée à sept fois chez les hétérozygotes contre 80 fois chez les homozygotes (23).

Dans la population générale, la prévalence de la mutation R506Q est variable suivant les populations étudiées. Elle serait particulièrement élevée dans certains pays, notamment en Grèce à 7%, en Angleterre à 4,4%, en Allemagne à 3,6%, en Suède à 5,9% et en Hollande à 1,5% et au Luxembourg à 3, 75%, alors qu'elle est complètement absente au Japon, en Afrique, en Chine et dans les pays Arabes. L'analyse des données cumulées à partir des populations européennes pour la mutation R506Q montre une prévalence de 3,3-5,5% (24, 25). La fréquence des hétérozygotes est alors estimée à 5,3% et celle des homozygotes à 0,1% (24).

L'analyse de la symptomatologie thrombotique associée à cette anomalie biologique retrouve fréquemment un facteur de risque associé: chirurgie, alitement, grossesse et surtout contraceptifs oraux (26, 27). La prise des contraceptifs oraux représente un facteur de risque thrombotique. Chez la plupart des femmes ce risque n'est pas très important mais il est majoré et constitue un facteur déclenchant l'événement thrombotique lorsqu'il est associé à une autre anomalie génétique ou acquise prédisposant à la thrombose. Ce risque de thrombose veineuse chez les femmes prenant des contraceptifs oraux et présentant une RPCa a été évalué. D'après Vandenbroocke, la mutation à l'état hétérozygote chez une femme prenant la pilule multiplie le risque par 35 par rapport à une population saine et ne prenant pas de contraceptifs oraux. La mutation à l'état homozygote multiplierait le risque par 100. La même équipe (26) a comparé le risque de thrombose veineuse profonde avec des produits contenant des progestatifs de troisième génération par rapport aux anciens produits chez des porteuses de la mutation facteur V Leiden et conclut à un risque plus élevé lorsque la mutation R506Q est présente. Ces données posent une question importante: faut-il rechercher la résistance à la Protéine C activée avant toute prescription de contraceptifs oraux?

ATTITUDE THÉRAPEUTIQUE

L'attitude thérapeutique proposée par DAHLBÄCK (28) est la suivante: chez les patients ayant la mutation à l'état hétérozygote sans antécédents thrombotiques, personnels et familiaux et sans autre anomalie de la coagulation, une prophylaxie est proposée dans les situations communes hautement thrombogènes avec passé thrombotique sont traités de la même façon que les patients ayant un déficit en antithrombine, en protéine C ou en protéine S. Chez les homozygotes et les hétérozygotes porteurs d'une deuxième anomalie génétique, une prophylaxie est instaurée dans toutes les situations à risque.

CONCLUSION

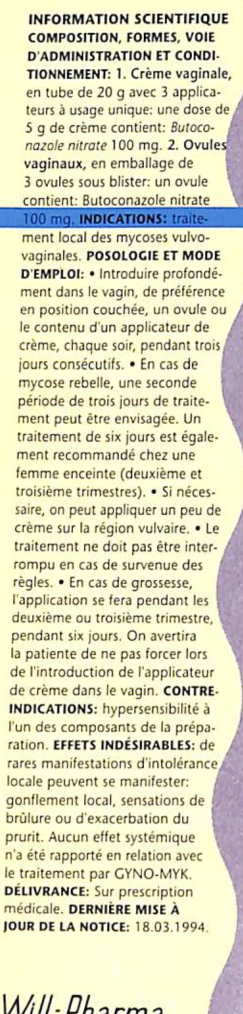
La résistance plasmatique à la protéine C activée est un facteur génétique de prédisposition à la thrombose veineuse qui, compte tenu de sa prévalence, mérite d'être recherché systématiquement devant toute thrombose inexpliquée.

BIBILIOGRAPHIE

1. Egeberg O. Inherited antithrombine III deficiency causing thrombophilia. Thrombo Diath Haemorrhag 1965; 13: 516 - 530
2. Hirsh J, Prins MH, Samama MM. Approach to the thrombophilie patient for hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. In: Colman W, Hirsh J, Marder V.J and Selzman EW, JA Lippincott Company Eds Third Edition Philadelphia 1994; 1543 - 1561
3. Dahlbäck B, Carlson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 1004 - 1008
4. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Deronde H, Vandervelden PE, Reitsma PH. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64 - 67

5. Cadroy Y, Sie P, Bonen P. Frequency of a defective response to activated protein C in patients with a history of venous thrombosis. Blood 1994; 83: 2008 - 2009
6. Koster T, Rosendaal FR, De Ronde H, Briet E, Vandenbroocke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C. Leiden thrombophilia study. Lancet 1993; 342: 1503 - 1506
7. Ridker PM, Henekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis in apparently healthy men. N Engl J Med 1995; 332: 912 - 917
8. Crip LD, Moore KD, Kane WH. Structure of the gene for human coagulation factor V. Biochemistry 1992; 31: 3777 - 3785
9. De Ronde H, Bertina RM. Laboratory diagnosis of APC-resistance: a critical evaluation of the test and the development of diagnosic criteria. Thromb Haemost 1994; 72: 880 - 886
10. Trossaert M, Conard J, Horellou HH, Samama MM. Influence of storage conditions on activated protein C resistance. Thromb Haemost 1995; 73: 163 - 164
11. Trossaert M, Conard J, Horellou MH, Elalamy I, Samama MM. Modified APC resistance assay for patients on oral anticoagulant. Lancet 1994; 344: 1709
12. Trossaert M, Conard J, Horellou MH, Elalamy I, Samama MM. The modified APC resistance test in the presence of factor V deficient plasma can be used in patients without oral anticoagulant. Thromb Haemost 1996; 75: 521 - 522 Letters to the Editor
13. Moritz B, Varadi K, Lang H, Schwarz HP. Measuring APC-response: a novel FVIII-based chromogenic assay. Haemostasis 1994, 24 (suppl 1): 218
14. Faioni EM, Franchi F, Asti D, Manucci PM. Acquired resistance to activated protein C develops during pregnancy. Thromb Haemost 1995; 73: 1375
15. Henkers CMA, Bom VJJ, Seinen AJ, Vandermeer J. Sensitivity to activated protein C, influence of oral contraceptives and sex. Thromb Haemost 1995; 73: 402 - 404
16. Toulon P, Gris JC, Harnet L. Acquired activated protein C (APC) resistance in women taking oral contraceptives. Abstract 260, Blood 1994; 84, 10 (suppl 1): 69a
17. Ruggeri M, Tosetto A, Radeghiero F. High prevalence of APC resistance in patients with anti-phospholipid antibodies. Relationship with cerebral vascular disease. Br J Haematol 1994; 87 (suppl 1): 195
18. Walker ID, Wickman GM; Stevenson C, McCall F. High prevalence of APC resistance in the presence of antiphospholipides. Br J Haematol 1994; 86 (suppl 1): 2
19. Faioni EM, Franchi F, Astid D et al. Resistance to activated protein C in nine thrombophilic families: interference in a protein S functional assay. Thromb Haemost 1993; 70: 1067 - 1071
20. Henkers CMA, Bom VJJ, Vandermeer. Lowered APCa sensitivity ratio related to increased factor VIII-clotting activity. Thromb Haemost 1995; 74: 1198 - 1199
21. Griffin JH, Evatt B, Widemann C, Fernandez TA. Anticoagulant Protein C pathway defective in the majority of thrombophilic patients. Blood 1993; 82: 1989 - 1993
22. Svensson PS, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. N Engl J Med 1994; 330: 517 - 22
23. Rosendaal FR, Koster T, Vandenbroocke JP, Reitsma PH. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (Activated protein C resistance). Blood 1995; 85: 1504 - 1508
24. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of Factor V Leiden. Lancet 1995; 346: 1133 - 1134
25. Dicato M, Schroell B, Mahassen P, Ries F, Duhem C. Prevalence of Factor V Leiden in Luxembourg. A representative population for western Europe? Blood 1997: 90 (Suppl.1:3219)
26. Vandenbroocke JP, Koster T, Briët E et al. Increased risk of venous thrombosis in oral-contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1995; 346: 1593 - 1596
27. Bloemenkamp KWM, Rosendaal FR, Halmerhorst FM et al. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. Lancet 1995; 346: 1593 - 1596
28. Dahlbäck B. Physiological anticoagulation: resistance to activated protein C and venous thromboembolism. J Clin Invest 1994; 94: 923 - 927

Quand l'intimité de votre patiente est en jeu...



INFORMATION SCIENTIFIQUE COMPOSITION, FORMES, VOIE D'ADMINISTRATION ET CONDITIONNEMENT: 1. Crème vaginale, en tube de 20 g avec 3 applicateurs à usage unique: une dose de 5 g de crème contient: *Butoconazole nitrate* 100 mg. 2. **Ovules vaginaux,** en emballage de 3 ovules sous blister: un ovule contient: Butoconazole nitrate 100 mg. **INDICATIONS:** traitement local des mycoses vulvo-vaginales. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:** • Introduire profondément dans le vagin, de préférence en position couchée, un ovule ou le contenu d'un applicateur de crème, chaque soir, pendant trois jours consécutifs. • En cas de mycose rebelle, une seconde période de trois jours de traitement peut être envisagée. Un traitement de six jours est également recommandé chez une femme enceinte (deuxième et troisième trimestres). • Si nécessaire, on peut appliquer un peu de crème sur la région vulvaire. • Le traitement ne doit pas être interrompu en cas de survenue des règles. • En cas de grossesse, l'application se fera pendant les deuxième ou troisième trimestre, pendant six jours. On avertira la patiente de ne pas forcer lors de l'introduction de l'applicateur de crème dans le vagin. **CONTRE-INDICATIONS:** hypersensibilité à l'un des composants de la préparation. **EFFETS INDÉSIRABLES:** de rares manifestations d'intolérance locale peuvent se manifester: gonflement local, sensations de brûlure ou d'exacerbation du prurit. Aucun effet systémique n'a été rapporté en relation avec le traitement par GYNO-MYK. **DÉLIVRANCE:** Sur prescription médicale. **DERNIÈRE MISE À JOUR DE LA NOTICE:** 18.03.1994.

Will-Pharma luxembourg

35 rue d'Anvers
L - 1130 Luxembourg

...GYNO-MYK
ne laisse aucune chance aux candidoses vaginales

GYNO-MYK®
BUTOCONAZOLE NITRATE







LA SANTÉ
en d'autres
THERMES



LA SOURCE DU BIEN-ÊTRE

B.P. 52 L-5601 MONDORF-LES-BAINS TÉL.: 66 12 12 - 247 FAX: 66 15 93

LÉSIONS CÉRÉBRALES LACUNAIRES ET FACTEURS À RISQUE VASCULAIRES

RENÉ J. METZ, JULIEN BOGOUSSLAVSKY

Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Ch-1011 Lausanne, Switzerland.

ABSTRACT: LACUNAR INFARCTS AND VASCULAR RISK FACTORS

Since their detailed description by Fisher, lacunar strokes are known to have particular clinical presentations, etiologies and prognostic implications. Small artery disease is at the origin of most lacunes and was classically believed to be mainly due to hypertension. Recent studies have shown no differences in the prevalence of hypertension in patients with lacunar infarction compared to patients with non-lacunar infarction. Vascular risk factors may be different in single versus multiple lacunes and in the presence or absence of leukoaraiosis. The association of several risk factors in an individual patient probably also is of major importance for the development of small artery disease. Further studies on the risk factors for lacunes should separate single from multiple lacunes and carefully analyze the different patterns of risk association.

KEY-WORDS: lacunar infarction, risk factors, hypertension, stroke

Parmi les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) les lacunes et syndromes lacunaires occupent, depuis leur description détaillée par Fisher[1], une place à part tant sur le plan clinique, radiologique, étiologique que pronostique.

Le terme de lacune fut introduit en neuropathologie française au dernier siècle pour décrire un infarctus kystique mesurant moins de 15 mm et situé dans la substance blanche ou les noyaux gris centraux. La définition des lacunes s'est affinée avec le temps et il existe actuellement un consensus quasi général pour dire qu'elles surviennent dans le territoire des branches perforantes profondes de calibre inférieur à 0,5 mm, aussi bien dans le système carotidien que vertébro-basilaire.

Cliniquement cinq syndromes lacunaires «classiques» ont été décrits[2]: Le déficit moteur pur, hémiparesie ataxique, dysarthrie main malhabile, le déficit sensitif isolé et le déficit sensitivomoteur. Une multitude d'autres syndromes lacunaires ont été recensés ré-

11. Boiten et al. Two clincally distinct lacunar infarct entities? a hypothesis.
Stroke 1993; 24:652-656
12. Boiten J Luijckx GJ Kessels F Lodder J Risk factors for lacunes.
Neurology 1996 47: 1109-10
13. Bogousslavsky J. et al. Stroke Subtypes and Hypertension. Primary Hemorrhage vs Infarction, Large- vs Small-Artery Disease.
Arch Neurol. 1996; 53:265-269
14. Kappelle L J et al. Recurrent stroke after transient ischemic attack or minor stroke: does the distinction between small and large vessel disease remain true to type.
J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59:127-131
15. Samuelsson M et al. Presumed Pathogenetic Mechanisms of Recurent Stroke after Lacunar Infarction.
Cerebrovasc Dis 1996; 6:128-136
16. Giroud M et al. Histoire naturelle des syndromes lacunaires.
Rev neurol 1991: 147:566-572
17. Bogousslavsky J et al. Intracranial Large-Artery Disease and „Lacunar“ Infarction.
Crebrovasc Dis 1991; 1:154-159
18. Ghika J. et al. Infarcts in the territory of the deep perforators from the carotid system.
Neurology 1989; 39:507-512.
19. You R, McNeill JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA.
Risk factors for lacunar infarction syndromes
Neurology (1995 Aug) 45 (8): 1483-7
20. Altieri M, Metz R. et al. Differentiation of acute versus chronic infarcts by DIffusion Weighted MRI in patients with multiple ischemic lesions.
Cerebrovasc Dis 1997; 7(suppl4): 6

ADÉNOSARCOMES ET AUTRES SARCOMES UTÉRINS

STÉPHANE SCHINDLER, PAUL GRATIA, GUY MÜLLENBERGER JACQUES ARENDT.

Maternité Grande-Duchesse Charlotte,
Centre Hospitalier de Luxembourg,
L-1210 Luxembourg

ABSTRACT

Sarcomas are tumors of conjunctive origin, rarely relating to the gynaecological sphere; among these, the adenosorcoma only represent one particular aspect. From one clinical case and from literature, the authors attempt to sum up the situation on the different clinical, para-clinical and therapeutic aspects of those bad-know neoplasia.

RÉSUMÉ

Les sarcomes sont des tumeurs d'origine conjonctive touchant rarement la sphère gynécologique; parmi ceux-ci, l'adénosarcome ne représente qu'un aspect particulier. A partir d'un cas clinique et de la littérature, les auteurs tentent de faire le point sur les différents aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques de ces néoplasies mal connues.

CAS CLINIQUE

Madame D., âgée de 65 ans, consulte suite à l'apparition récente de métrorragies post-ménopausiques. Cette patiente, nulligeste, obèse et hypertendue traitée, ne signale pas d'autres plaintes et l'examen clinique retrouve l'existence de saignements utérins modérés ainsi qu'une légère augmentation de taille utérine. L'échographie pelvienne confirme cette hypothèse et met en évidence un endomètre hétérogène et mal individualisable. L'hystéroscopie visualise une grosse masse friable, polypoïde et multilobée avec une insertion postéro-latérale gauche dont l'examen histologique réalisé après un curetage étagé révélera l'existence d'un sarcome stromal endométrial sans atteinte de l'endocol. Le traitement de cette patiente consistera en une hystérectomie totale avec annexectomie bilatérale complétée par une biopsie épiploïque et un lavage péritonéal. L'analyse de ces différents prélèvements corroborera le diagnostic d'un adénosarcome utérin, de low grade, infil-

trant superficiellement le myomètre. En raison du bon pronostic de cette lésion ainsi que de son staging rassurant, aucun traitement complémentaire ne sera proposé à la patiente.de la littérature, les auteurs tentent de faire le point sur les différents aspects cliniques, paracliniques et thérapeutiques de ces néoplasies mal connues.

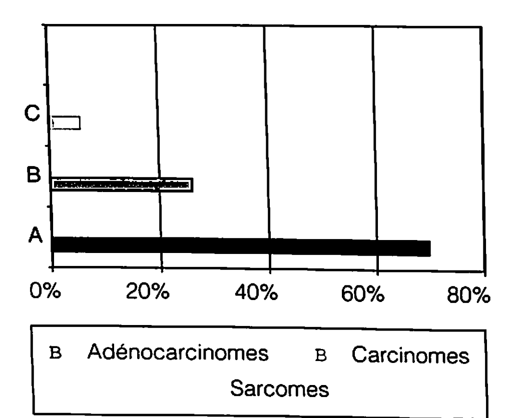


Figure 1: Incidence des cancers utérins

TABLEAU 1: CLASSIFICATION DES SARCOMES UTÉRINS

Tumeurs malignes de nature conjonctive

- **Sarcomes purs**
  1. Sarcomes homologues du système génital féminin
     * purs: léiomyo- et fibrosarcomes, angiosarcomes...
     * mixtes
  2. Sarcomes hétérologues du système génital féminin
     * purs: rhabdomyo-, ostéo-, et chondrosarcomes
     * mixtes
  3. Sarcomes mixtes homologues et hétérologues
  4. Autres sarcomes (lymphosarcomes, réticulosarcomes ...)
- **Sarcomes avec composante épithéliale**
  1. Mülléroblastomes ou tumeurs müllériennes malignes mixtes
  2. Adénosarcomes

GÉNÉRALITÉS

Les sarcomes utérins sont des tumeurs rares et, par là même, mal connues. (1,3) Elles sont issues des cellules d'origine conjonctive du myomètre ou de l'endomètre et ne représentent que 3,5% de tous les cancers utérins, contre 70% pour les adénocarcinomes et 26,5% pour les carcinomes utérins (fig. 1)

Ils sont subdivisés en deux groupes selon leur constitution, soit dérivés uniquement de cellules conjonctives (musculaires, fibreuses, ...), auquel cas, ils seront appelés sarcomes purs; soit dérivés de cellules conjonctives et épithéliales (tableau 1). Les sarcomes purs seront encore qualifiés d'homologues quand ils sont issus de cellules conjonctives normalement présentes au niveau de l'utérus (par ex. cellules musculaires lisses) ou d'hétérologues quand ils sont issus de cellules conjonctives normalement absentes de l'utérus (par ex. cellules cartilagineuses.) (1,3,7,8,10,12)

Les facteurs prédisposants ne diffèrent guère de ceux que l'on retrouve pour les adénocarcinomes, c'est-à-dire l'obésité, l'hyperoestrogénie, voire les traitements oestrogéniques sans progestatifs. Des récepteurs aux ostrogènes sont d'ailleurs retrouvés dans la plupart des léiomyosarcomes.(7,12) Les antécédents d'irradiation pelvienne peuvent également constituer un facteur causal. Cliniquement, ces tumeurs se présentent le plus souvent par des signes de compression duo à une croissance tumorale rapide, par la découverte de masse pelvienne ou d'une altération de l'état général. Parfois, d'autres symptômes gynécologiques non spécifiques comme des métrorragies ou des hydrorrhées peuvent attirer l'attention du médecin. (3,4) Le plus souvent, seule l'analyse histologique permettra le diagnostic de ces tumeurs.(7)

QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS

1. Léiomyosarcomes (LMS)(3,7,8,10,12)

Ces tumeurs issues du tissu musculaire lisse et/ou fibreux de l'utérus représentent jusqu'à 65 à 80% des sarcomes utérins. Elles atteignent le plus souvent des femmes âgées de 45 à 55 ans, en préménopause, avec une prévalence de 0,67/100000 femmes. Les LMS peuvent survenir sur un myomètre sain (LMS primaire) ou sur un utérus myomateux (LMS secondaire). Les LMS se voient généralement au niveau du corps utérin, mais peuvent aussi se retrouver à d'autres niveaux (col, trompes, ovaires, ...) Certains auteurs rapportent des chiffres allant de 0,13 à 0,30% de LMS découverts à l'analyse histologique de pièces d'hys-

térectomies réalisées pour des problèmes d'utérus myofibromateux. Ce diagnostic doit d'ailleurs être évoqué en cas d'augmentation rapide de la taille d'un utérus fibromateux ou si sa taille dépasse celle d'un utérus gravide de 14 semaines d'aménorrhée. La limite entre bénin et malin est ténue et dépend du nombre de mitoses dénombrées par champs microscopiques: on retiendra le diagnostic de LMS si plus de 10 mitoses sont retrouvées dans 10 grands champs. Enfin, l'espérance de vie des patientes atteintes de tels sarcomes est peu encourageante, car ils sont très agressifs et dépendent de l'index mitotique (tableau 2).

TABLEAU 2: L'ESPÉRANCE DE VIE EN FONCTION DE L'INDEX MITOTIQUE (IM)

M (mitoses /10 champs)	<5	5 à 10	>10
Survie (%)	99	30	16

2. Mülléroblastomes (1,2,3,10,12)

Sous cette dénomination sont regroupées plusieurs tumeurs malignes dérivées de tissus embryonnaires de l'endomètre (blastème müllérien) représentant ±20% des sarcomes utérins. On distingue le carcinosarcome ou tumeur müllérienne maligne mixte qui associe une composante sarcomateuse (conjonctive) à une composante maligne épithéliale, et le sarcome stromal endométrial, qui est une néoplasie purement sarcomateuse dérivée du chorion endométrial. Les Mülléroblastomes frappent principalement des patientes âgées de 55 à 65 ans, en postménopause. Le taux de survie global atteint à peine 20% en raison d'une fâcheuse tendance à la dissémination hématogène exclusive et rapide, ce taux est d'ailleurs fortement lié au grade histologique (low à high grade).

3. Adénosarcome (2,5,9,10,13,14,16)

Il s'agit d'une variété rare de Mülléroblastome (2 à 3% de ceux-ci) prenant le plus souvent la forme d'une tumeur polypoïde endocavitaire avec une composante sarcomateuse et un épithélium glandulaire bénin. Touchant en général des patientes en postménopause avec un âge moyen d'apparition de 71 ans, l'adénosarcome serait oestrogéno-dépendant. Il est habituellement de bon pronostic en comparaison avec les autres sarcomes, donnant seulement lieu à 26% de récidives et au moins 50% de guérisons chirurgicales.

EXPLORATIONS COMPLÉMENTAIRES

Après l'indispensable anamnèse, l'examen clinique évaluera le volume utérin, sa consistance ainsi que son éventuelle irrégularité. Il appréciera de même l'importance des métrorragies tout en permettant le prélèvement d'une cytologie cervicale, voire endométriale, celle-ci n'étant toutefois positive qu'en cas de composante carcinomateuse ou d'extension sarcomateuse endocavitaire. Elle sera d'ailleurs le plus souvent non contributive dans le cas des sarcomes purs.(3) L'hystérographie qui constituait un des examens principaux il y a encore une dizaine d'années est aujourd'hui reléguée à un rôle très insignifiant, et ce principalement en raison du développement brillant de l'échographie. Cet examen incontournable réalisé par voie abdominale et endovaginale permet une excellente approche de la pathologie utérine, qu'elle soit endométriale ou myométriale, sans toutefois apporter de diagnostic histologique. L'hystérosonographie, réalisée facilement par l'injection intra-utérine de liquide physiologique, améliorerait l'individualisation des processus endocavitaires ainsi que l'échogénicité du myomètre.(11) L'association d'un examen Doppler n'apporte malheureusement pas la solution quant à la nature bénigne ou maligne de la lésion étudiée, car les indices de résistance ne sont proportionnels qu'à la taille de celle-ci. Il permet tout au plus une appréciation subjective de la vascularisation tumorale en mode couleur.(6) Le curetage biopsique reste bien entendu indispensable en postménopause après apparition de métrorragies, mais pour les sarcomes, les résultats ne seront contributifs que dans 20 à 60% des cas. Il pourra avantageusement être associé à une hystéroscopie qui visualise directement la cavité et les parois utérines, sans donner pour autant de renseignements sur le myomètre.(15) De nouvelles perspectives sont apportées par la résonance magnétique nucléaire, avec ou sans contraste, qui améliorerait considérablement l'étude précise des myomes, la caractérisation tissulaire de remaniements intrafibromateux, l'appréciation de l'extension tumorale intramyométriale ainsi que le diagnostic de sarcome utérin infiltrant. Malheureusement, la RMN, examen coûteux et d'accès difficile, ne différentie pas encore un sarcome débutant d'un simple fibrome remanié.(7)

POSSIBILITÉS THÉRAPEUTIQUES

Les sarcomes utérins constituant d'ordinaire une famille de cancers à évolution très péjorative, avec une mortalité globale de 70 à 100%, les traitements resteront la plupart du temps palliatifs. De plus, le taux de récidive locale s'élève à 20% des cas et les localisations secondaires, surtout péritonéales, pulmonaires ou osseuses sont fréquentes.(3,8,10) La mise au point d'un traitement idéal reste difficile, car cette pathologie est trop rare pour autoriser des études comparatives valables.

La chirurgie reste bien entendu le traitement de premier choix par réalisation d'une hystérectomie totale ainsi qu'une annexectomie bilatérale. La voie de dissémination étant principalement hématogène, la réalisation de gestes chirurgicaux plus agressifs, tels Wertheim ou lymphadénectomie, n'est pas indiquée.(10) La chirurgie secondaire joue également un rôle par l'excision de récidives locales ou l'ablation d'une métastase isolée et permet ainsi une certaine amélioration de la qualité de la survie, sans néanmoins la prolonger. La curiethérapie et l'irradiation externe demeurent d'efficacité imitée, principalement pour les carcinosarcomes et les LMS, en diminuant le taux de récidive locale. La survie n'est, quant à elle, aucunement modifiée.(7,10) Les traitements adjuvants par chimiothérapie ne jouent également qu'un rôle palliatif avec certaines molécules comme la Doxorubicine, la Cyclophosphamide et le Cisplatine, qui peuvent donner 20 à 50% de réponses provisoires puisque la survie moyenne reste de 6 à 9 mois.(3,10) En ce qui concerne l'adénosarcome, la radiothérapie et la chimiothérapie ne constituent pas non plus la panacée, puisqu'ils restent quasiment sans effets.(2,5,10)

CONCLUSION

Les sarcomes utérins constituent une famille de cancers hétérogènes rares (3,5% des néoplasies utérines) dont la plupart sont d'évolution foudroyante et parmi lesquels l'adénosarcome ne constitue qu'une exception avec un pronostic plus favorable. On distingue deux groupes principaux, qui touchent d'ailleurs deux populations distinctes: d'une part les sarcomes purs, de nature conjonctive touchant les patientes en préménopause et les Mülléroblastomes, de nature épithéliale et conjonctive, qui touchent les patientes en postménopause. Leur diagnostic précoce serait peut-être facilité dans l'avenir par l'utilisation de la RMN, et, par conséquent, leur traitement, qui reste actuellement essentiellement palliatif, pourrait devenir plus encourageant grâce à une chirurgie radicale.

BIBLIOGRAPHIE

1. CARLSON J.A., ACKERMAN B.L., et al: Malignant mixed Müllerian tumor of the fallopian tube. Cancer 1993; 71: 187-92
2. CLEMENT P.B., SCULLY R.E., et al: Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a revue of the literature. Hum. Pathol. 1990; 21: 363-81
3. ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE, Cancer du corps de l'utérus. Gynécologie tome 3, A. Laffont et F. Durieux, Paris, 6-1987; 620 A10, 1 à 13.
4. GOLLAR R., KOSTY M., et al: Two unusual presentations of mullerian adenosarcoma. Gynecol Oncol 1995; 59: 412-22
5. IRMSCHER S., KRUGER G., et al: Müllersches Adénosarkom des Uterus. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1995; 55: 115-17
6 KURJAK A., KUPESIC-UREK S., et al: The assessment of benign uterine tumor vascularisation by transvaginal color Doppler. Ultrasound Med Biol 1992; 18 :654-59
7. LEIBSOHN S., D'ABLAING G., et al: Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162: 968-76
8. MAJOR F.J., BLESSING J.A., et al: Prognostic factors in early stage utérine sarcoma. Cancer 1993; 71: 1702-9
9. PASSWEG D., BEER P., et al: Das Adenosarkom des Uterus. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1992; 52: 627-9
10. PECKHAM M., PINEDO H.M. and VERONESI U.: Oxford textbook of oncology, 1995 (réédition 1996), tome 2, 1358-60, 1395-401
11. RUDIGOZ R.C., SALLE B., et al: Etude de la cavité utérine par hystérosonographie. J Gynécol. Obstet. Biol. Reprod. 1995; 24: 697-704
12. SCHWARTZ S.M., WEISS N.S., et al: Exogenous sex hormone use, correlates of endogenous hormone levels, and the incidence of histologic types of sarcoma of the uterus. Cancer 1996; 77: 717-23
13. SOLDER E., HUTER O., et al: Adenofibrom und Adenosarkom des Uterus bei jungen Frauen. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1995; 55: 118-20
14. VALDEZ V.A., PLANAS A.T., et al: Adenosarcoma of uterus and ovary: a clinicopathologic study of 2 cases. Cancer 1979; 43: 1439-47
15. VAN DER PAS H.: L'hystéroscopie Gunaïkeia; 1997; 2: 10-17
16. ZALOUDEK C.J., MC USA M., et al: Adenofibroma and adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic study of 35 cases. Cancer 1981; 48: 354-66

AKTUELLE ENTWICKLUNGEN IN DER LABORDIAGNOSE DER RÖTELN

PRIV.-DOZ. DR. BERNARD WEBER

Laboratoires Réunis Kutter-Lieners-Hastert,
Institut für Med. Virologie,
Zentrum der Hygiene,
Universitätskliniken Frankfurt,

Tel.: (00352) 78 02 90 309
Fax: (00352) 78 88 94

ABSTRACT

Thirty years after the introduction of the hemagglutination inhibition assay (HAI), laboratory diagnosis of rubella virus infection has achieved a high reliabilty. While the HAI remains the reference standard against which newer assays are compared, routine laboratory diagnosis is based mainly on ELISA tests which permit a more rapid and less cumbersome detection of specific IgG and IgM antibody. Although quantification of immunoglobulin G against rubella virus is performed using WHO standards, the correlation between different ELISAs is relatively poor. Despite substantial improvements in virus isolation and nucleic acid amplification techniques, serology remains the mainstay of diagnosis for both acquired and postnatal diagnosis of congenital infection. Differentiation between primary and re-infection is of critical importance during pregnancy and can be achieved relatively reliably by antibody avidity determination or by immunoblot. While current anti-rubella IgM ELISAs are relatively sensitive, their specificity may be limited by cross reactivity with other viruses, i.e. parvovirus B19 and Epstein-Barr virus. Maternal reinfection with congenital rubella syndrome is very rare, however it may be misdiagnosed in the absence of significant IgG antibody titer change and/or IgM antibody.

EINLEITUNG

Zahlreiche endogene und exogene Gefahren bedrohen die Schwangerschaft (15). Infektionen spielen als exogene Risikofaktoren eine wichtige Rolle. Seit der Entdeckung der Rötelnembryopathie durch den australischen Ophtalmologen Gregg im Jahre 1941 wurden weitere Viren und Mikroorganismen unter dem Begriff TORCH zusammengefaßt (Tabelle 1). Die Röteln stellen die häufigste Ursache einer Embryopathie dar. Neben der Bekämpfung der Rötelnembryopathie durch Vorsorgemaßnahmen, wie die aktive Schutzimpfung und die Immunstatusbestimmung vor der Schwangerschaft, spielt die Labordiagnose der Röteln während

der Schwangerschaft eine wesentliche Rolle. Trotz eines entscheidenden Rückganges der Rötelnembryopathien durch die prophylaktische Impfung liegt die Seronegativrate bei Frauen im geburtsfähigen Alter zwischen 2,2 und 7% (5, 11, 21). Bei diesen Frauen besteht während der Schwangerschaft das Risiko einer Rötelninfektion mit Übertragung auf die Leibesfrucht. Obwohl heutzutage nur noch wenige Rötelninfektionen während der Schwangerschaft beobachtet werden, ist eine schnelle und zuverlässige Labordiagnose der akuten Infektion und Pränataldiagnostik entscheidend, um eine adäquate Risikobeurteilung zu gewährleisten.

Im Folgenden werden neben der Biologie des Erregers und dem Krankeitsbild der kongenitalen Röteln die Einsatzmöglichkeiten und die Wertigkeit der wichtigsten Untersuchungsmethoden, insbesondere im Hinblick auf die Diagnostik der kongenitalen Röteln und Überprüfung der Immunitätslage, besprochen. Dabei werden vor allem die Entwicklungen auf dem Gebiet des Erregernachweises und der Differenzierung zwischen Primär- und Reinfektion berücksichtigt.

BIOLOGIE DES ERREGERS

Das Rötelnvirus wird aufgrund seiner strukturellen, antigenetischen und biochemischen Eigenschaften den Togaviren zugeordnet. Das Virus besitzt drei Hauptstrukturproteine: ein internes Nukleokapsid C mit einem Molekulargewicht von 33 kD und zwei Glycoproteine, El (58 kD) und E2 (42-47 kD). Der einzige natürliche Wirt ist der Mensch. Die horizontale Transmission erfolgt durch Tröpcheninfektion. Die Krankheit beginnt nach einer mittleren Inkubationszeit von 17 Tagen. Das Exanthem, falls vorhanden, tritt entweder direkt oder nach diskreten Prodromalerscheinungen auf und beginnt hinter den Ohren, um sich dann über das Gesicht, Hals und Rumpf auszubreiten. Charakteristisch ist eine generalisierte Lymphadenitis. Subklinische Verläufe sind häufig (25-50%), Komplikationen (Meningoenzephalitis, thrombozytopenische Purpura, Arthralgien und rheumatische Beschwerden) sind selten. Die Infektiosität ist am höchsten ein paar Tage vor und bis zu 7 Tage nach Ausbruch des Exanthems. Das Virus wird über nasopharyngeale Sekrete ausgeschieden. Bei flüchtigem Kontakt beträgt die Übertragungsrate allerdings nur 20%.

KONGENITALE RÖTELN

Die kongenitalen Röteln als Konsequenz einer vertikalen Infektion während der ersten vier Schwangerschaftsmonate stellt die größte Komplikation einer Rötelninfektion dar. Nach der 17. Schwangerschaftswoche werden zwar durchaus noch pränatale Rötelninfektionen beobachtet, jedoch ohne Folgen für das Kind.

Eine Primärinfektion im ersten und zweiten Trimenon der Schwangerschaft führt in 60 bis 70% der Fälle zu einer Infektion des Embryos. Die Mißbildungsrate beträgt 25-35%, in 10-15% der Fälle kommt es zum spontanen Abort. Überlebt der infizierte Embryo/Foeten, kann es zu einer Frühgeburt kommen, in der Regel wird die Schwangerschaft aber bis zum Ende ausgetragen. Beim infizierten Neugeborenen oder Säugling werden permanente oder vorübergehende Organdefekte oder Störungen beobachtet. Neben der klassischen Greggschen Trias, bestehend aus Katarakt, Herzfehler und Innenohrtaubheit werden mehr oder weniger schwere permanente Schädigungen wie Mikrozephalie, Retinopathie, Glaukom und Myopathie beobachtet. Zu den vorübergehenden Veränderungen gehören reduziertes Geburtsgewicht, thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Meningoenzephalitis, Adenopathie, Hepatitis, Pneumonie oder Myokarditis. Als Spätfolgen der konnatalen Infektion werden endokrinologische Erkrankungen wie Diabetes melitus und Schildrüsenfunktionsstörungen sowie geistige Retardierungen beobachtet. Sehr selten ist die progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP), hierbei handelt es sich um eine Slow-Viruserkrankung des ZNS als Folge einer persistierenden Infektion. Die mittlere Inkubationszeit beträgt 10 bis 15 Jahre.

Infizierte Säuglinge scheiden das Virus in großen Mengen über Rachensekret, Tränenflüssigkeit während mehrerer Monaten aus und stellen somit eine beträchtliche Ansteckungsquelle für nicht immune Personen dar.

Die Häufigkeit von Rötelnembryopathien hat in den Industrieländern durch die Impfung, verbesserte Labordiagnose und Schwangerschaftsunterbrechungen abgenommen. Heutzutage werden in den USA 1 bis 2 Fälle auf 100 000 Lebendgeburten beobachtet, in Deutschland sind es eine pro 6 000 bis 10 000 Lebendgeburten (10).

LABORDIAGNOSE DER RÖTELN

Die zwei wesentlichen Fragestellungen, welche mit der Labordiagnostik abgeklärt werden, sind die Überprüfung der Immunitätslage und die Diagnose einer akuten Rötelninfektion während der Schwangerschaft. Hier muß eine besonders sorgfältige und kritische Diagnostik geleistet werden, da bei einer vermuteten Infektion während der Schwangerschaft sehr schnell als Konsequenz eine Interruptio erwo-

gen wird. Das Spektrum der gängigen Methoden zur Labordiagnose der Röteln ist in Tabelle 2 dargestellt.

Überprüfung der Immunitätslage

Der Basistest ist noch immer der Hämagglutinationshemmtest (HHT). Der HHT bietet den Vorteil, daß er leicht zu quantifizieren ist und unter standardisierten Bedingungen durchgeführt wird. Mit dem HHT liegen die meisten Erfahrungen in Bezug auf die Bestimmung der Rötelnimmunität vor. Da die hämagglutinierenden und neutralisierenden Epitope sich im El-Glycoprotein überlagern, korreliert der HHT mit der Bestimmung neutraliserender Antikörper, welche für eine schützende Immunität gegenüber einer Rötelnvirusinfektion verantwortlich sind (4). Der Nachteil des HHT liegt in einer Interferenz des Rötelnantigens durch unspezifische Inhibitoren, die zu den Beta-Lipoproteinen gehören. Trotz Vorbehandlung der Seren mit Heparin und Manganchlorid können sie gelegentlich einen schwach positiven Antikörpertiter vortäuschen. Ein immunitätsrelevanter Antikörpernachweis gilt als erbracht, wenn der HHT-Titer mindestens 1:32 beträgt. Bei niedrigeren Titern ist die Spezifität des Antikörpernachweises durch den Röteln-IgG-ELISA oder Hämolysis-in-Gel-Test zu sichern.

Die Komplementbindungsreaktion (KBR) ist für die Rötelnimmunitätsbestimmung nicht geeignet, da sie die spezifischen Antikörper nur relativ kurzfristig erfaßt oder auch unspezifisch positiv ausfallen kann.

Der Hämolysis in Gel-Test (HIG), der stark verzögert nach Infektionsbeginn nur IgG-Antikörper nachweist, hat sich im Laufe der Jahre als guter Zusatztest zur Bestätigung schwach positiver HHT bei der Immunitätsprüfung bewährt. Der HIG ist zur Überprüfung der Immunitätslage bei Reihenuntersuchungen aufgrund des geringen Arbeits- und Kostenaufwands hervorragend geeignet.

Zahlreiche ELISAs zum differenzierten IgG- und IgM-Antikörpertests sind kommerziell in verschiedenen Formaten verfügbar. Neben den Mikrotitterplatten- und Kugel-Tests sind in den letzten Jahren mehrere geschlossene Syteme entwickelt worden, welche vollständig automatisiert sind und sehr kurze Inkubationszeiten benötigen. Als Antigen wird meistens gereinigtes Virus (Hüllproteine und Nukleokapsid) eingestetzt. Kommerzielle ELISA-Tests mit rekombinanten Antigenen sind erst seit jüngster Zeit verfügbar.

Der Nachweis rötelnspezifischer IgG-Antikörper wird quantitativ mit dem indirekten ELISA durchgeführt. Hierfür wird eine Referenzkurve, basierend auf den Extinktionswerten einer Verdünnungsreihe eines international geeichten Standards, etabliert. Eine Umrechnung in internationale Einheiten pro ml (mIE/ml) erfolgt über die Interpolation der Exktinktionswerte der Patientenseren. Während für den HHT einheitliche Interpretationskriterien festgelegt wurden, ist die Beurteilung der Immunität schwierig bei niedrigen IgG-Werten im ELISA. Verschiedene Hersteller gehen davon aus, daß eine Immunität ab einem Schwellenwert von 15 bis 30 mIE/ml gesichert ist, weil er eine durchgemachte (Impf)virusinfektion anzeigt. Aus unserer Sicht sollte erst ein Wert gleich oder größer als 30 mIE/ml beweisend für eine Immunität sein. In dem Bereich zwischen 15 und 30 mIE/ml liegt mit großer Wahrscheinlichkeit eine Immunität vor, diese sollte aber anhand einer zweiten Serumprobe überprüft werden.

Obwohl es zahlreiche Bestrebungen gibt, die Röteln-IgG-ELISAs zu standardisieren, ist dieses prinzipiell nur schwer möglich. Aufgrund der verschiedenen Virusstämme (welche als Antigen in den einzelnen Tests eingesetzt werden), Aufreinigungsverfahren, Serumverdünnungen, Konjugate, Substrate usw. werden ELISA-Tests zwei verschiedener Hersteller immer abweichende Ergebnisse liefern. In Vergleichsstudien haben wir festgestellt, daß zwar die qualitative Bestimmung von IgG gut zwischen verschiedenen Testkits übereinstimmt, dagegen gibt es trotz dem Einsatz internationaler Standardseren erhebliche Abweichungen von einem Hersteller zum anderen in Bezug auf die Quantifizierung von IgG-Antikörpern.

Die Quantifizierung von Röteln-spezifischem IgG in mIE/ml täuscht eine falsche Präzision vor und besitzt deshalb keine diagnostische Aussagekraft. In einer Auswertung von Dimech et al. (7) schwankt der intra-assay Variationskoeffizient je nach Testkit zwischen 5,1 und 21,7%. Noch schlechter ist die Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Testansätzen (inter-assay), hier wurden Werte von 9,5 bis 51% ermittelt. Zwischen den quantitativen Ergebnissen von ELISA und HHT besteht eine positive Korrelation. Sie ist aber nicht ausreichend hoch ($r = 0,77$), um von einem ELISA-IgG-Wert eindeutig auf einen HHT-Titer schließen zu können.

Die Technik der indirekten Immunfluoreszenz (IFT) mit Objektträger-fixierten infizierten Zellen wird heutzutage nur noch selten für die Rötelndiagnostik eingesetzt. Neuere fluorometrisch auswertbare Tests werden als kommerzielle, geschlossene und automatisierte Testsysteme angeboten. Enthält die Serumprobe an das Antigen gebundene Antikörper,

wird bei der Enzymimmunofluoreszenz (ELFA), 4-methyl-umbelliferyl-Phosphat durch das Konjugat (anti-Human Immunglobulin mit alkalischer Phosphatase markiert) in Umbelliferon hydrolysiert. Die dabei entstehende Fluoreszenz wird photometrisch gemessen.

Mit dem Western blot wird die Antikörperreaktivität gegen die einzelnen virusspezifischen Proteine differenziert nachgewiesen. Der Immunoblot wird nur selten in der Routinediagnostik eingesetzt. Er bleibt vor allem wissenschaftlichen Fragestellungen, wie der Feinanalyse der humoralen Immunantwort, vorbehalten und schafft die Basis für die Entwicklung rekombinanter Proteine und synthetischer Peptide.

Labordiagnose der akuten Rötelninfektion

Da der Erregernachweis relativ aufwendig ist und nur für gezielte Fragestellungen eingesetzt wird, basiert die Labordiagnose der Röteln auf dem Nachweis spezifischer Antikörper. Abbildung 2 gibt eine Übersicht über die humorale Immunantwort im Verlauf der postnatalen Rötelninfektion und die gängigen serologischen Nachweismethoden.

Serologie

Mit dem HHT werden die Rötelnvirus-spezifischen Immunglobuline nicht klassendifferenziert nachgewiesen. Für die Diagnose einer akuten Rötelninfektion muß ein Serumpaar im Abstand von mindestens 5 Tagen untersucht werden. Bei Exanthembeginn wird meistens ein schwacher HHT-Titer beobachtet. Nach 3 bis 8 Tagen wird bereits ein Plateau erreicht, und der Titer fällt nur langsam ab und bleibt lebenslang nachweisbar als Serumnarbe bei einer natürlichen Infektion. Ein Verdacht auf eine frische Infektion besteht bei einem mindestens vierfachen Titeranstieg.

Am einfachsten und sichersten gelingt der Röteln-IgM-Nachweis mit Hilfe von µ-capture-ELISAs oder ELFAs. Dieses Testprinzip schließt eine Rheumafaktor-Interferenz und eine Kompetition mit im Überschuß vorhandenen IgG-Antikörpern aus. Alternativ dazu kann über eine Rheumafaktor (RF)-Absorption die IgM-Bestimmung relativ zuverlässig mit dem klassischen indirekten ELISA durchgeführt werden. Die Sensitivität aktueller ELISA-Kits schwankt zwischen 63 und 92% (22). Die aufwendige Isolierung der IgM-Fraktion über eine Saccharose-Dichtegradientenzentrifugation wird heutzutage kaum noch durchgeführt. Besonders zuverlässig ist der HHT mit der isolierten IgM-Fraktion nach Vorbehandlung mit RF-Absorbens (3).

Durch die relativ hohe Sensitivität des ELISAs stellt sich häufig das Problem der zufällig nachgewiesen IgM-Antikörper bei gesunden Schwangeren. Hier müssen persistierende niedrigtitrige IgM-Antikörper von einer frischen Infektion durch zusätzliche Untersuchungen und Verlaufskontrollen abgegrenzt werden. Falsch positive Reaktionen kommen in Abhängigkeit von der Qualität des eingesetzten ELISAs mehr oder weniger häufig vor (14). So kann es zum Beispiel im Verlauf einer floriden Cytomegalievirus-Infektion zu einem positven Röteln-IgM-ELISA-Ergebnis kommen (15). Coxsackievirus-IgM-positive Seren zeigen gelegentlich falsch positive Ergebnisse (29), besonders problematisch sind Parvovirus-B19-IgM-positive Seren (22). Primäre EBV-Infektionen sind vermutlich die häufigste Ursache für falsch positive Röteln-IgM-Befunde. Zur Absicherung eines positiven Nachweises sollten zusätzliche Tests, wie z. B. der HHT mit der isolierten IgM-Fraktion, durchgeführt werden.

Zusätzlich zur Röteln-IgM-Bestimmung wird eine frische Rötelninfektion über eine Serokonversion bzw. Titeranstieg der spezifischen IgG-Antikörper rasch erfaßt, da diese mehr oder weniger zeitgleich mit dem IgM gebildet werden (Abbildung 1). Wenn im ELISA als Trägerfixiertes Antigen das gereinigte komplette Vollvirus eingesetzt wird, werden IgG-Antikörper bereits sehr früh nachgewiesen. Mit einem aufgearbeiteten Antigenrohextrakt werden ähnlich wie mit dem HIG spezifische IgG-Antikörper erst im späteren Verlauf der Infektion erkannt (8). Nach einer akuten Rötelninfektion bzw. -impfung werden IgG3-Antikörper vor den anderen IgG-Subklassen gebildet (8).

Spezifische IgA-Antikörper werden nur für kurze Zeit, während der akuten Phase der Rötelninfektion, gebildet. Somit ist der Nachweis von IgA als serologischer Marker einer frischen Infektion besonders geeignet (17).

Analyse der zellulären Immunität

Die Bestimmung der zellulären Immunität spielt für die Labordiagnose der Röteln eine untergeordnete Rolle. Der Lymphozytenproliferationstest mit isolierten Lymphozyten aus heparinisierten Blut in Gegenwart von Rötelnantigen fällt bei Säuglingen und Kleinkindern mit einer kongenitalen Infektion meistens negativ aus und kann somit retrospektiv zur Abklärung einer vertikalen Infektion, insbesonders bei Kindern unter 3 Jahren durchgeführt werden (23).

Erregernachweis

Die Virusisolierung ist schwierig. Ein großes Spektrum an Zellinien ist permissiv für eine lyti-

sche Infektion. Allerdings wird nur bei primären Affennierenzellen (African green monkey kidney) eine optimale Isolierungsrate erzielt. Da das Rötelnvirus keinen cytopathischen Effekt (CPE) verursacht, gelingt die Detektion nur über die Interferenz mit einem „Challenge"-Virus (ECHOVirus 11). Zur Bestätigung sollte ein Neutralisationstest oder Immunfluoreszenztest durchgeführt werden.

Die Virusisolierung wird entscheidend durch den Einsatz Rötelnvirus-spezifischer monoklonaler Antikörper verbessert (31). Hierzu werden beimpfte Vero-Zellen für sieben Tagen inkubiert und anschließend mit einem Gemisch aus Aceton/Methanol fixiert. Die Bindung eines monoklonalen Antikörpers, welcher spezifisch gegen das innere Kapsid gerichtet ist, wird über ein Biotin-Streptavidin-Amplifikationssystem mit anschließender Peroxydase-Färbung visualisiert. Die Virusisolierung kann während der virämischen Phase aus dem Blut durchgeführt werden. Für die Diagnose der kongenitalen Röteln beim Neugeborenen empfiehlt es sich, Virus aus dem Urin oder Rachenabstrich zu isolieren. Im Rahmen der Pränataldiagnostik wird der Virusnachweis aus Choriozottenbiopsiematerial bei Rötelninfektionen in der Frühschwangerschaft durchgeführt. Um eine optimale Ausbeute der Virusisolierung zu gewährleisten, sollte das Patientenmaterial in gepufferter Salzlösung mit 1%igem fötalem Kälberserum und Antibiotikazusatz gekühlt und möglichst schnell zum Labor transportiert werden.

Wesentlich schneller als mit der Virusisolierung gelingt der Erregernachweis mittels Hybridisierung über markierte Sonden. Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) stellt zur Zeit die sensitivste Methode zum Nachweis rötelnvirusspezifischer Nukleinsäuren dar. Vor der eigentlichen Amplifizierung der viralen Nukleinsäure muß diese mit Hilfe der reversen Transkriptase in cDNA umgeschrieben werden. Die Detektion der Amplifikate wird über Polyacrylamidgelelektrophorese mit anschließender Silbernitratfärbung oder über eine Hybridisierung mit einer markierten Sonde im Southern- oder Dot-blot-Verfahren durchgeführt. Neuerdings ist auch eine Hybridisierung in flüssiger Phase mit enzymimmunologischen Verfahren möglich. Eine große Schwierigkeit der PCR stellt die Kontamination („carry over") eines Reaktionsansatzes mit bereits amplifizierten Genomsequenzen dar. Es muß deshalb eine strikte räumliche Trennung für die einzelnen PCR-Schritte eingehalten, und es sollte auf eine „nested"-PCR verzichtet werden. Letztendlich ist die Interpretation eines positiven PCR-Befundes schwierig. Eine Interruptio sollte nicht aufgrund einer positiven PCR empfohlen werden. Es sollten zusätzlich zum PCR-Ergebnis mindestens eine positive Virusisolierung und/oder auffälliger und gesicherter serologischer Befund vorliegen. Andererseits besteht auf Grund des relativ geringen Probenvolumens, welches in der PCR eingesetzt wird, die Gefahr eines falsch negativen Ergebnisses, wenn zufällig Material entnommen wurde, welches keine oder nur eine sehr geringe Anzahl viraler Nukleinsäuren enthält. Mit Hilfe der ELISA-Technik ist es möglich, Rötelnvirus-Antigen direkt im Patientenmaterial nachzuweisen. In der von Komatsu et al. (18) beschriebenen Methode lassen sich im Sandwich-Verfahren mit zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern bis zu 2,5 ng Rötelnantigen nachweisen. Der Antigennachweis ist schnell und einfach durchzuführen, allerdings liegen zur Zeit noch keine Erfahrungen im Routineeinsatz mit dieser Methode vor.

DIAGNOSE DER RÖTELNINFEKTION WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT

Da die klinischen Symptome meistens uncharakteristisch sind, ist eine differentialdiagnostische Abgrenzung von anderen exanthematischen Viruserkrankungen (Enteroviren, Adeno-, Parvo- und Epstein-Barr-Virus) und Arzneimittel-Exanthemen von großer Bedeutung. Eine ätiologische Diagnose ist nur mit Hilfe labortechnischer Untersuchungen möglich. Antikörper sind spätestens einige Tage nach Exanthembeginn nachweisbar. Der Nachweis von spezifischem IgM und ein signifikanter Titeranstieg im HHT bzw. Serokonversion lassen auf eine frische Infektion zurückschliessen. Eine Abgrenzung von einer Reinfektion ist nicht immer möglich, da es hier auch zu einem HHT-Titeranstieg kommt, meistens aber bei negativem IgM-Nachweis. Gelegentlich wird jedoch eine schwache IgM-Antikörperbildung 4 bis 6 Wochen nach einer Reinfektion beobachtet (8).

Bei einer gesicherten akuten Rötelninfektion während der ersten 17 Schwangerschaftswochen sollte eine ausführliche pränatale Diagnostik in der 22.-23. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt kann foetales IgM über eine Nabelvenenschnurpunktion bestimmt werden. Allerdings sollte hier ein besonders sensitiver ELISA eingesetzt werden, um die Gefahr falsch negativer Ergebnisse zu vermeiden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß ein positiver IgM-Nachweis nicht mit einer Schädigung der Leibesfrucht gleichzusetzten ist. Andererseits schließt ein negativer Nachweis von fötalem IgM eine in utero-Infektion nicht immer aus. Der Erregernachweis

(PCR und Virusisolierung) in der Choriozottenbiopsie oder im Fruchtwasser kann bereits zu einem früheren Zeitpunkt, ab der 12. Schwangerschaftswoche durchgeführt werden.

DIFFERENZIERUNG VON PRIMÄR- UND REINFEKTION

Eine Abgrenzung der Primär- und Reinfektion ist entscheidend für die Risikobeurteilung der kongenitalen Röteln. Dieses ist besonders schwierig, wenn der Immunstatus vor der Schwangerschaft nicht bekannt ist. Während im Verlauf einer Primärinfektion zunächst IgG-Antikörper mit niedriger Avidität gebildet werden, ist die Avidität der Rötelnvirus-spezifischen Antikörper während einer Reinfektion aufgrund der „Memory"-Immunantwort wesentlich hoher. Niedrig affine Antikörper werden über den Zusatz von Harnstoff zum Waschpuffer des IgG-ELISAs entfernt. Wird eine Serumprobe im Doppelansatz mit und ohne Harnstoff untersucht, so kann über den Quotienten der niedrig-/hochaviden Antikörper (Aviditätsindex) eine Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärinfektion vorgenommen werden (27). Alternativ werden niedrig avide IgG1-Immunglobuline über einen Doppelansatz in Serumverdünnungspuffer, mit oder ohne Diethylamin (DEA)-Zusatz, identifiziert (DEA-Shift). In einer Untersuchung von Thomas et al. (28) wurden IgG1-Antikörper mit niedriger Avidität bei 91% der Serumproben aus der akuten Phase der Infektion nachgewiesen, während nach 5-7 Monaten nur noch 21% der Proben in der DEA-Methode positiv waren. Im direkten Vergleich der beiden Methoden, ist der DEA-Shift der Messung des Aviditätsindexes in puncto Sensitivität für die Diagnose der Primärinfektion überlegen. Dagegen ist Letztere wesentlich spezifischer bei der Untersuchung von Seren im Verlauf einer Reinfektion oder beim Vorliegen eines falsch positiven IgM-Befundes (30). Die Maturation der Avidität betriffl vor allem die IgG-Reaktivität gegenüber dem El-Glykoprotein, während die Affinität der E2- und Capsid-spezifischen Immunglobuline im Verlauf der Rötelninfektion unverändert bleibt (19). Eine humorale Immunantwort gegenüber E2 tritt allerdings erst drei Monate nach Expostion auf, so daß über eine Immunoblot-Analyse der IgG-Reaktivität gegenüber den Strukturproteinen eine Differenzierung zwischen einer frischen Primär- und einer Re-Infektion im Prinzip möglich ist (20, 25).

Im Einzelfall ist die Differenzierung hoch- und niedrig-affine Antikörper nicht immer aussagekräftig. Da die individuelle Streuung relativ hoch ist, kann kein eindeutiger Grenzwert festgelegt werden. Es sollten unbedingt zwei Verlaufsseren untersucht werden; wobei die erste Probe aus der akuten Phase der Infektion stammt.

RÖTELNEMBRYOPATHIEN NACH EINER MÜTTERLICHEN REINFEKTION

Nach einer durchgemachten Wildvirusinfektion bzw. erfolgreichen Impfung sind Reinfektionen möglich, insbesondere wenn der Immunschutz nachläßt. Bei einem Rötelnausbruch in Siena wurden bei 9,8% der mit dem RA 27/3-Impfstoff immunisierten 102 Probanden eine Reinfektion beobachtet, obwohl diese erst weniger als 5 Jahre vorher geimpft worden waren (6). Im Verlauf einer Reinfektion kommt es zwar zu einer Virämie, allerdings ist diese in den allermeisten Fällen ohne Konsequenzen für die Leibesfrucht. Weltweit wurden bisher nur wenige Fälle von Rötelnembryopathien nach mütterlichen Reinfektion trotz nachgewiesener Immunität (nach Impfung oder Wildvirus-Infektion) beschrieben (1, 2, 9-12, 24, 26, 31). Allerdings häufen sich in letzter Zeit solche Berichte, so daß diesem Phänomen eine größere Bedeutung zugemessen werden muß, als ursprünglich angenommen. In Frankfurt wurde vor 2 Jahren eine kongenitale Rötelninfektion mit atypischer Immunreaktion bei einem Kind, bei dessen Mutter eine Rötelnimmunität wiederholt vor der Schwangerschaft nachgewiesen worden war (31), beobachtet (Abbildung 2). Die Labordiagnose war ab dem 2. Lebensmonat nur eindeutig anhand der Virusisolierung möglich, obwohl das klassische klinische Erscheinungsbild eines kongenitalen Rötelnsyndroms vorlag und mehrere Organe involviert waren. Nach dem ersten Lebensmonat wurden vorübergehend spezifische IgM-Antikörper mit 2 ELISA-Tests in schwacher Konzentration nachgewiesen und mit einem Referenzverfahren (Inhibierung der Hämagglutination mit der isolierten IgM-Fraktion) bestätigt. Persistierende IgM-Antikörper in ansteigender Konzentration waren ab dem 6 Lebensmonat nachweisbar. Im weiteren Verlauf sanken die spezifischen IgG-Antikörpertiter ab. Die immunologische Analyse wies eine IgG1-Hypoglobulinämie nach.

Die Besonderheit des geschilderten Falles liegt nicht nur im Versagen der mütterlichen Immunität, eine kongenitale Rötelninfektion zu verhindern, sondern auch im Defekt des kindlichen Immunsystems, welcher möglicherweise durch die kongenitale Rötelninfektion bedingt war, so daß über die bewährten Methoden der Infektionsserologie die Labordiagnose zunächst nicht gestellt werden konnte. Bei einer congenitalen Infektion ist die Ausbildung einer spezifischen Immunantwort des Säuglings stark ver-

zögert, insbesondere in Bezug auf den Immunglobulin-Isotypen-„switch“ und Bildung hochaffine IgG1-Antikörper (27), welche für eine protektive Immunantwort verantwortlich sind (8).

SCHLUSSFOLGERUNGEN

In den meisten Fällen bereitet die Labordiagnose der Röteln keine Schwierigkeiten. Nach wie vor bleibt aber die korrekte Diagnosestellung und Risikobeurteilung der congenitalen Röteln schwierig. Es sollen mehrere serologische Tests zur Absicherung der Diagnose eingesetzt werden. Obwohl wir mit der RT-PCR eine extrem sensitive Methode zum Erregernachweis zur Verfügung haben, hat sich erst in letzter Zeit die Amplifizierung der Rötelnvirus RNA in der Routine durchgesetzt.

TABELLE 1: INFEKTIONEN MIT POTENTIELLER GRAVIDITÄTSGEFÄHRDUNG (TORCH)

T	Toxoplasma gondii
O	„Other infectious microorganisms“ Varizella-Zoster-Virus (VZV), Masern-Virus, Mumps-Virus, Coxsackie-B-Viren, ECHO-Viren, Hepatitis-B-Virus (HBV), Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-I), Lymphochoriomeningitis (LCM)-Virus, Parvovirus B19
	Treponema pallidum, Listerien, Gonokokken, Chlamydia trachomatis, Streptococcus agalactiae, Plasmodien
	Ätiologie (noch) nicht gesichert oder hypothetisch: Borrelia burgdorferi, Papillomaviren, Influenza-A-Virus, Epstein-Barr-Virus (EBV)
R	Rötelnvirus
C	Cytomegalievirus
H	Herpes-simplex-Virus

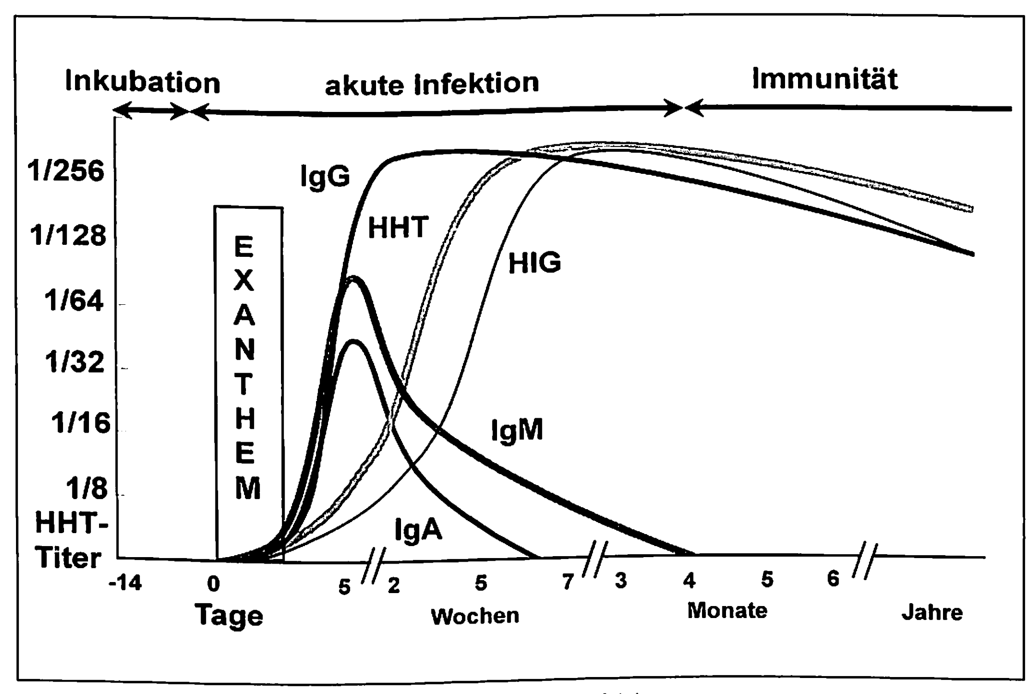
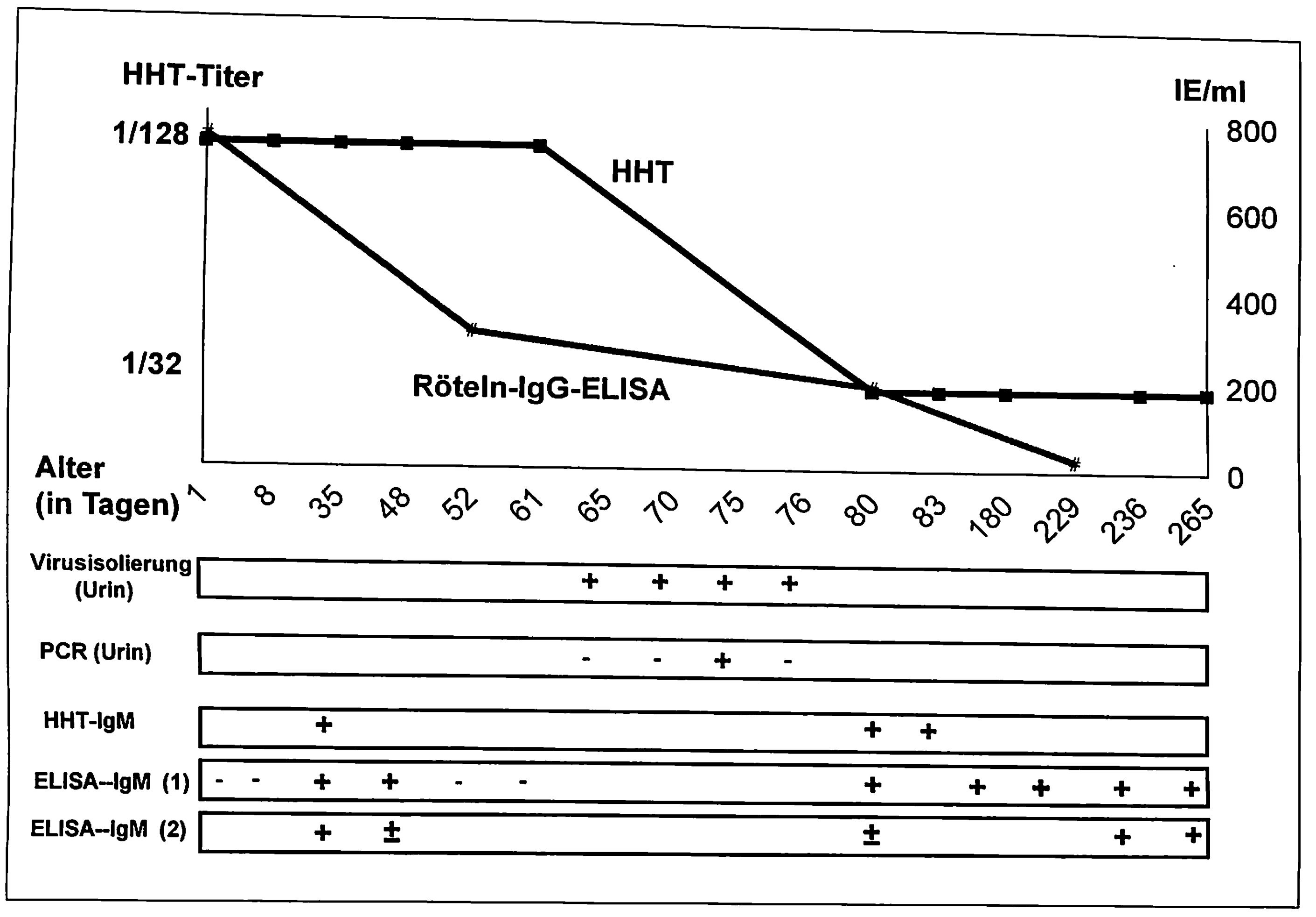


Abbildung 1: Serologische Diagnose der postnatalen Rötelninfektion.



Alter (in Tagen)	1	8	35	48	52	61	65	70	75	76	80	83	180	229	236	265
Virusisolierung (Urin)							+	+	+	+						
PCR (Urin)							-	-	+	-						
HHT-IgM			+								+	+				
ELISA--IgM (1)	-	-	+	+	-	-					+		+	+	+	+
ELISA--IgM (2)			+	±							±				+	+

Abbildung 2: Ergebnisse der serologischen und virologischen Untersuchungen in einem Fall von einer konnatalen Rötelninfektion trotz nachgewiesener Immunität der Mutter

TABELLE 2: LABORDIAGNOSE DER RÖTELN: ERREGERNACHWEIS UND SEROLOGIE IM ÜBERBLICK

	Methode	Nachweis von:	Fragestellung
Serologie	Hämagglutinations-hemmtest (HHT)	IgG und IgM	– Überprüfung der Immunitätslage – Diagnose einer akuten Infektion (Serumpaar) oder Einzelprobe (HHT mit der isolierten IgM-Fraktion)
	Hämolysis in Gel (HIG)	IgG	– Überprüfung der Immunitätslage
	KBR	IgG und IgM	– Diagnose einer akuten Infektion
	IFT	IgG, IgM und IgA	– Überprüfung der Immunitätslage – Diagnose einer akuten Infektion bzw. Reinfektion
	ELISA	IgG, IgM und IgA	– Überprüfung der Immunitätslage – Diagnose einer akuten Infektion bzw. Reinfektion
	Westernblot	IgG, IgM, IgA	Feinanalyse der humoralen Immun-Antwort, Differenzierung zwischen Primär- und Reinfektion
Erregernachweis	konventionelle Virusisolierung	infektiösem Virus	– frühe Diagnose einer akuten Infektion (schwierig), Erregernachweis im Urin des Neugeborenen, Vollblut, Fruchtwasser, usw.
	schnelle Virusisolierung	infektiösem Virus	– s. o. wesentlich schneller als die konventionelle Methode
	PCR	(Nachweis von...), viralen RNA-Genomsegmenten nach Extraktion und reverser Transkription	Erregernachweis vor allem im Liquor cerebrospinalis und Fruchtwasser

LITERATURVERZEICHNIS

1. Best J. M., Banatlava J. E., Morgan-Capner, P., Miller, E.: Fetal infection after maternal reinfection with rubella. Criteria for defining reinfection. Br. Med. J. 229 (1989), pp. 773-775
2. Bott L. M., Eizenberg D. H.: Congenital rubella after successful vaccination. Med. J. Aust. 1 (1982), pp. 514-517
3. Braun R., DoerrH. W., Hornig C.: Rapid detection of rubella specific IgM antibodies by the use of microimmunobeads (MIB-IgM). J. Virol. Meth. 3 (1981), pp. 45-49
4. Chaye H., Chong P., Tripet B., Brush B., Gillam S.: Localization of the virus neutralizing and hemagglutinin epitopes of El glycoprotein of rubella virus. Virology 189 (1992), pp. 483-492
5. Clarke M., Schild G.C., Boustred J., Seagroatt V., Pollock T.M., Finlay S.E., Barbara J.A.: Effect of rubella vaccination programme on serological status of young adults in United Kingdom. Lancet I (1979), pp. 1224-1226
6. Cusi Mg. Valensin P.E., Cellesi C.: Possibility of reinfection after immunisation with RA27/3 live attenuated rubella virus. Arch Virol 129 (1993) 337-340
7. Dimech W., Bettoli A., Eckert D., Francis B., Hamblin J., Kerr T., Ryan C., Skurrie I.: Multicenter evaluation of five commercial rubella virus immunoglobulin G kits with report in international units per milliliter. J. Clin Microbiol 30 (1992), pp. 633-641
8. Doerr H.W., Fleischer G., Wiesmann M.: Nachweis von (Sub)klassen-spezifischen IgG- und IgM-Rötelnantikörpern mit dem Enzymimmunoassay (EIA). Immun. Infekt. 12 (1984), pp. 21-28
9. Eilard T., Strannegard O: Rubella reinfection in pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. J. Infect. Dis. 129 (1974), pp. 594-599
10. Enders G., Calm A., Schaub J.: Rubella embryopathy after previous maternal rubella vaccination. Infection 12 (1984), pp. 96-98
11. Enders G.: Diagnostik der Rötelninfektionen in der Schwangerschaft durch konventionelle, immunologische und molekularbiologische Methoden. In: Neues in der Virusdiagnostik. Bericht vom Richard-Haas-Symposium, München. Medizinische Verlags-gesellschaft mbH, Marburg/Lahn 1990, pp. 133-152
12. Forest J. M. Menser, M. A.: Failure of rubella vaccination to prevent congenital rubella. Med. J. Aust. 1 (1977), pp. 77-80
13. Forsgren M., Carlström G., Strannegard K.: Congenital rubella after maternal reinfection. Scand. J. Infect. Dis. 11 (1979), pp. 81-83
14. Grangeot-Keros L., Sice J., Pillot J.: Presence of rubella-reactive IgM in the absence of recent rubella infection. Immunol. Infect. Dis. 5 (1995), pp. 40-42
15. Gruninger T., Wunderli W., Bohlen-Bodmer A.E., Dobec M., Keller A.: False rubella diagnosis in pregnancy by IgM enzyme immunoassay. Gynäkol Geburtshilfe Rundsch 32 (1992), pp. 208-210
16. Haas R., Doerr H. W.: Schwangerschaft und intrauterine Virusinfektionen. Pädiat Prax 22 (1979), pp. 1-14
17. Kawano K., Minamishima Y.: Detection of rubella virus-specific polymeric immunoglobulin A by enzyme-linked immunosorbent assay in combination with streptococcal pretreatment of serum. J. Clin Micrbiol 30 (1992), pp. 1899-1901
18. Komatsu H., Suzuki Y., Matumoto M.: Double antibody sandwich ELISA for the detection of rubella virus antigen. Kitasato Arch Exp Med. 65 (1992), pp. 23-31
19. Mauracher C.A., Mitchell L.A., Tingle A.J.: Differential IgG avidity to rubella virus structural proteins. J. Med. Virol 36 (1992), pp. 202-208
20. Meitsch K., Enders G., Wolinsky J.S., Faber R., Pustovoit B.: The role of rubella-immunoblot and rubella-peptide-EIA for the diagnosis of the congenital rubella syndrome during the prenatal and newborn periods. J. Med. Virol 51 (1997), pp. 280-283
21. Miller C.L., Miller E., Sequeira P.J.L., Cradock-Watson J.E., Longson M., Wiseberg E.C.: Effect of selective vaccination on rubella susceptibility and infection in pregnancy. Brit Med. J. 291 (1985), pp. 1398-1401
22. Morgan-Capner P., Hudson P.: An evaluation of 15 EIAs for the detection of rubella-specific IgM. European Group for Rapid Viral Diagnosis, News Letter 28 (1995), p. 29
23. O'Shea S., Best J., Banatvala J.E.:A lymphocyte transformation assay for the diagnosis of congenital rubella. J. Virol Meth. 37 (1992), pp. 139-147

24. Partridge J. W., Flewett T. H., Whitehead J. E. M.: Congenital rubella affecting an infant whose mother had rubella antibodies before conception. Br. Med. J. 282 (1981), pp. 187-188

25. Pustovoit B.: Viral infections in pregnancy: on the signifcance of molecular biological methods. Biotest Bull 5 (1997), pp. 329-332

26. Saule H., Enders G., Zeller J., Bernsau U.: Congenital rubella infection after previous immunity of the mother. Eur. J. Pediatr. 147 (1988), pp. 195-196

27. Thomas H.I., Morgan-Capner P., Cradock-Watson J.E., Enders G., Best J.M., O'Shea S.: Slow maturation of IgGl avidity and persistence of specific IgM in congenital rubella: implications for diagnosis and immunopathology. J. Med. Virol 41 (1993), pp. 196-200

28. Thomas H.I., Morgan-Capner P., Enders G., O'Shea S., Caldicott D., Best J.M.: Persistence of specific IgM and low avidity specific IgGl following primary rubella. J. Virol Meth. 39 (1992), pp. 149-155

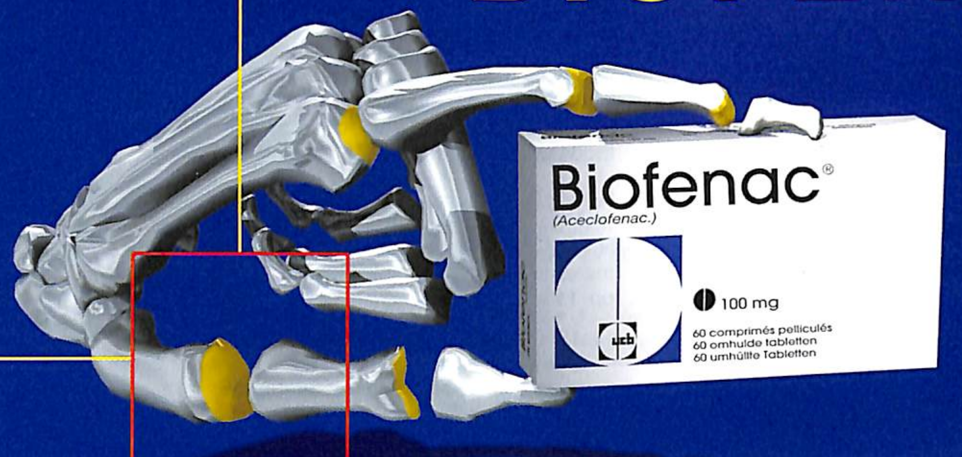
29. Thomas H.I., Morgan-Capner P., Roberts A., Hesketh L.: Persistent rubella-specific IgM reactivity in the absence of recent primary rubella and rubella reinfection. J. Med. Virol 36 (1992), pp. 188-192

30. Thomas H.I., Morgan-Capner P.: Rubella-specific IgGl avidity: a comparison of methods. J. Virol Meth. 31 (1991), pp. 219-228

31. Weber B., Enders G., Schlößer R., Wegerich B., Koenig R., Rabenau H., Doerr H.W.: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Infection 21 (1993), pp. 118-121

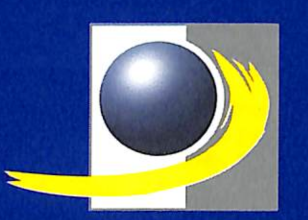
UCB Pharma présente un nouvel anti-inflammatoire non stéroïdien:

BIOFENAC®



  2 X 100mg / jour

- puissance anti-inflammatoire
- excellente tolérance
- conditionnement adapté
  - aigu: boîte de 20 comprimés
  - chronique: boîte de 60 comprimés



2 x 100mg/jour

Biofenac®

UN MONDE DE DIFFERENCE DANS L'ARTICULATION

DÉNOMINATION : BIOFENAC®, comprimés à 100 mg d'aceclofenac **INDICATIONS :** Traitement symptomatique de la douleur et des affections inflammatoires ou dégénératives de l'appareil locomoteur : arthrose, arthrite rhumatoïde (polyarthrite chronique évolutive), spondylarthrite ankylosante (maladie de Bechterew et autres appellations), inflammations abarticulaires (périarthrite scapulo-humérale, épicondylite), inflammations posttraumatiques ou postopératoires . **CONTRE-INDICATIONS :** Les contre-indications sont les suivantes : ulcère gastro-duodénal, saignements gastro-intestinaux, grossesse , hypersensibilité à l'acéclofénac ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (par exemple, le diclofénac). Le Biofenac est également contre-indiqué chez les patients chez qui des crises d'asthme ou l'apparition d'urticaire ou de rhinite aiguë est précipitée par la prise d'acide acétylsalicylique ou d'autres dérivés anti-inflammatoires non stéroïdiens.**EFFETS INDÉSIRABLES :** La plupart des effets secondaires indésirables observés ont été réversibles et d'importance mineure : on a noté des troubles gastro-intestinaux (dyspepsie, douleur abdominale, nausée et diarrhée) ainsi que des épisodes occasionnels de lipothymie. On relève parfois des plaintes concernant la peau, notamment du prurit et des éruptions, des taux plasmatiques anormaux d'enzymes hépatiques ainsi que de l'hypercréatininémie. En cas d'effet secondaire sérieux, il y a lieu d'arrêter le traitement au Biofenac. Les effets secondaires indésirables suivants ont été rapportés pour l'ensemble des essais cliniques. Ils sont décrits comme très fréquents (≥ 5%), occasionnels (< 5%) ou rares (< 0,1 %). Troubles gastro-intestinaux : - très fréquents : dyspepsie (7,5%), douleurs abdominales (6,2%) ; - occasionnels : nausées (1,5%), diarrhée (1,5%), flatulence (0,8%), gastrite (0,6%), constipation (0,5%), vomissements (0,5%), stomatite ulcéreuse (0,1%) ; - rares (tous < 0,1%) : pancréatite, méléna, stomatite. Systèmes nerveux central et périphérique : - effets occasionnels : lipothymies (1%), vertiges (0,3%) ; - effets rares (tous <0,1%) : paresthésies, tremblements. Effets neuropsychiques : - effets rares (tous < 0,1%) : dépression, rêves bizarres, somnolence, insomnie. Peau et annexes de la peau : - effets occasionnels : prurit (0,9%), éruptions (0,5%), dermatite (0,2%); - effets rares (tous < 0,1%) : eczéma. Foie et voies biliaires : - effets occasionnels : augmentation des taux plasmatiques des enzymes hépatiques (2,5%). Métabolisme et nutrition : - effets occasionnels: augmentation de l'azote uréique (0,4%), de la créatininémie (0,3%); - effets rares (tous < 0,1%) : augmentation des phosphatases alcalines, hyperkaliémie. Système cardiovasculaire : - effets rares (tous < 0,1%): oedèmes, palpitations, crampes dans les jambes, bouffées congestives, purpura. Système respiratoire : - effets rares (tous < 0,1%): dyspnée, respiration striduleuse. Sang: - effets rares (tous < 0,1%): anémie, granulocytopénie, thrombocytopénie. Effets généraux: - effets rares (tous < 0,1%) : maux de tête, fatigue, oedème du visage, bouffées de chaleur, réactions allergiques, augmentation de poids. Autres effets: - effets rares (tous < 0,1%) : vision anormale, dysgueusie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** *Remarques préalables* : Le Biofenac se présente sous forme de comprimés à prendre par la bouche. Avaler sans croquer avec une quantité de liquide suffisante. Chez des volontaires sains, le jeûne et la prise d'aliments influencent la vitesse de résorption mais n'affectent pas la quantité d'acéclofénac résorbée. On en conclut que le Biofenac peut se prendre avec les aliments. *Posologie* : *Pour les adultes :* la dose recommandée est de 200 mg par jour en deux prises, l'une, le matin, l'autre, le soir. *Pour les enfants :* il n'y a pas de données cliniques sur l'usage du Biofenac chez l'enfant. *Pour les patients âgés :* la pharmacocinétique de l'acéclofénac n'est pas influencée par l'âge avancé. A ce point de vue, on peut donc considérer qu'il n'est pas nécessaire de modifier la posologie ou le rythme des prises du produit. Cependant, comme pour d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, la prudence s'impose chez les personnes âgées. En effet, celles-ci sont plus susceptibles que d'autres de présenter des effets indésirables ; elles sont également plus susceptibles de souffrir d'altération des fonctions rénales, cardiovasculaires ou hépatiques et, de toute manière, elles suivent déjà souvent un autre traitement médicamenteux. *En cas d'insuffisance rénale :* on ne connaît pas d'éléments probants imposant de modifier la posologie du Biofenac chez les patients présentant une légère altération de la fonction rénale. Toutefois, la prudence s'impose comme pour tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *En cas d'insuffisance hépatique:* il existe quelques raisons fondées de réduire la posologie du Biofenac chez les patients souffrant d'insuffisance du foie. Il est dès lors conseillé de limiter la posologie initiale à 100 mg dans ce cas.**CONDITIONNEMENTS :** Boîtes de 20 et 60 comprimés. **DÉLIVRANCE :** Sur prescription médicale.**TITULAIRE D'ENREGISTREMENT :** UCB s.a., Secteur Pharma, Chemin du Foriest, 1420 Braine l'Alleud. **NUMERO D'ENREGISTREMENT :** 194IS58F3. **DATE DE LA DERNIERE MISE A JOUR DE LA NOTICE:** 25.06.1996
Chaussée de Waterloo 935-937, 1180 Bruxelles - Tél. 02/373.82.00 - 06.97

WERDEN WIR ALLE VERGIFTET?

R. WENNIG

**Laboratoire national de santé
Centre universitaire
de Luxembourg**

Abstract: 'Will we all be poisened?'

Since several years there is a great concern in the general population, that all people will be poisened by food additives, drug and pesticide residues in food and by environmental pollution. There is a great confusion about the real risk due to these issues.The author tries to explain these misunderstandings by some typical examples.Toxicity testing procedures used for the evaluation of chemical safety are enumerated. Misinterpretation of experimental studies and epidemiology studies are at the origin of these fears. Except for acute industrial accidents, suicide attempts and drug abuse the risk of poisoning is rather low. Often the excellent performances of modern analytical technologies are at the origin of many incorrect conclusions. The concept of acceptable daily intake, safety factors, relative risks of deaths and other safety issues are discussed.

Key Words: risk assessement, risk communication, risk management, food safety, environmental pollution

Seit einigen Jahrzehnten verbreitet sich ein immer größeres Unbehagen unter der Bevölkerung, daß gewisse industrielle Veränderungen in unserer Umwelt einen gesundheitsschädlichen Einfluß auf Mensch und andere Lebewesen haben könnten. Hinzu kommt die Bevölkerungsexplosion: mehr als 7 Milliarden Menschen zur Zeit und zwischen 11 und 14 Milliarden am Ende des Jahrhunderts. Alle 2 Sekunden werden 3 Menschen geboren, das macht ungefähr 130 000 am Tag: dabei sterben 40 000 pro Tag an Unterernährung. Eine gewisse Resignation macht sich breit: der soziale Nutzen von Wissenschaft und Technik wird hinterfragt und ein Gefühl, daß die Menschheit mit all diesen Problemen nicht fertig werde, kommt auf.

Diese Ängste werden geschürt von der Sache dienlichen, oft aber auch weniger dienlichen Äußerungen vieler selbsternannter Umweltschützer und Experten, welche durch die Politik und die

Massenmedien unterstützt werden, so daß eine große Verunsicherung bei der Bevölkerung, insbesondere bei kritischen Konsumenten genährt wird. Man fragt sich: Wem kann/soll man glauben? Den Optimisten oder den Schwarzsehern?

Dies führte dazu, daß paradoxerweise heute viele Leute glauben, durch Wissenschaft und Technik das Gesundheitsrisiko bedeutend größer als früher geworden sei und sie vergessen dabei, daß viele dieser Errungenschaften die Lebenserwartung und Lebensqualität der meisten entscheidend erhöht haben.

Natürlich gibt es auch negative Aspekte dieser Entwicklungen unserer heutigen Welt, wie z. B. Nuklearwaffen mit einer enormen „Overkill-Kapazität".

Auch Fragen ob der enorme finanzielle Aufwand im Gesundheitswesen gerechtfertigt ist, der z. Zeit in vielen sog. 1. Weltländern getrieben wird, tauchen immer häufiger auf, insbesondere, da der medizinische Fortschritt ein so hohes Niveau erreicht hat, daß kaum noch wesentliche Verbesserungen möglich sein werden.

Es ist allerdings nicht richtig, obschon dies von breiten Teilen der Bevölkerung geglaubt wird, daß all diese Problemkreise aus der wissenschaftlich-medizinischen und technischen Entwicklung entstanden sind.

Luftverschmutzung und insbesondere Lebensmittelvergiftungen sind keine modernen Probleme, ganz im Gegenteil. Früher waren z. B. Lebensmittelvergiftungen wesentlich häufiger und wurden verursacht meistens durch Mikroorganismen oder Pilze bzw. deren Stoffwechselprodukte und manchmal auch durch Chemikalien.

Ich darf nur an die Mutterkornpilzepidemien im Mittelalter erinnern. Eine solche Epidemie könnte möglicherweise sogar als Ursprung der Echternacher Springprozession angesehen werden.

Diese Problematik über die Giftigkeit unserer Umwelt soll weder verniedlicht werden, noch aber sollen durch Fehlinformationen Ängste geschürt werden.

Neue industrielle Prozesse machen neue Risikobewertungen notwendig und fordern neue technische Lösungen.

Ohne Innovation gibt es keinen Fortschritt.

Was die allgemeine Umweltverschmutzung angeht, so ist oft kein alleiniger Verursacher auszumachen. Der Schwarze Peter wurde meistens weitergegeben. Anders verhält es sich allerdings bei Unfällen bzw. bei einzelnen Nahrungsmittel- und Arzneimittel-vergiftungen: da bleibt der Schwarze Peter sitzen und Hetzkampagnen gegen die Industrie sind die Folge.

Am Beispiel von Industrieunfällen (Seveso 1976, Bhopal 1984, Basel 1986, Tschernobyl 1986) und von Nahrungsmittelvergiftungen (übrigens meistens bakterieller Natur) wird klar, wie wichtig es ist, daß in allen Fällen eine objektive Risikobewertung, eine sinnvolle Risikoverwaltung und insbesondere eine allgemeinverständliche Risikomitteilung an das breite Publikum erfolgt. Das letztere ist nicht immer einfach, da viele Leute nicht den erforderlichen wissenschaftlichen Hintergrund besitzen. Oft wollen sie sich ihn auch nicht aneignen, um das zu verstehen was notwendig ist, um sich eine eigene Meinung zu bilden, statt die einfachen Schlagworte der Massenmedien zu wiederholen. Eine Aufklärung in Sachen elementarer Lebensmittelhygiene hat ebenfalls oft Seltenheitswert, auch bei uns.

Wie anfangs erwähnt, hat die rasante Entwicklung der chemischen und pharmazeutischen Industrie in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts eine große Verbesserung der Lebensqualität und eine längere Lebenserwartung gebracht. Zur Zeit scheint zwar eine gewisse Pause in dieser Entwicklung einzutreten, bedingt durch Selbstschaden wie: Alkoholabusus, Rauchen, Drogen- und Medikamenten-Mißbrauch sowie psychosozialem Streß.

Haben wir z. Zeit in unseren Ländern die mikrobiellen Erkrankungen vor allem bei Kindern durch Medizin und Hygiene gut im Griff, so machen sich doch noch viele sogenannte degenerativen Erkrankungen bemerkbar, insbesondere bei immer älter werdenden Mitmenschen, wie z. B. die kardiovaskulären Krankheiten, die metabolischen Entgleisungen, Arthrose und Krebs, usw. Krebs ist für etwa mehr als 20 % der Todesfälle verantwortlich.

Beunruhigend wirkt allerdings die weitverbreitete Antibiotika-Resistenz. Ob diese jetzt durch den häufigen Gebrauch in der Veterinärmedizin bzw. in Futtermitteln als „growth promoters" oder in der Humanmedizin hervorgerufen wird, ist noch nicht klar (1).

Die diagnostischen Möglichkeiten der modernen Medizin sind dank der Instrumente-Technik hoch entwickelt und erlauben Erkenntnisse, die früher nicht möglich waren.

Auch führt die falsche Interpretation von Befunden aus chemischen Analysen, nach Technikstand von heute, allerdings ganz oft zu Fehleinschätzungen der wirklichen toxikologischen Lage bei Human-, Nahrungsmittel- und Umwelt-Proben: Eine in sehr geringen Mengen

nachgewiesene Substanz bedeutet nicht automatisch ein Risiko für die Gesundheit. Viele haben offensichtlich den Satz von Paracelsus (1493-1541) vergessen: „Denn allein die Dosis macht, daß ein Ding Gift ist oder kein Gift ist".

Seit dem Erscheinen des Buches von Rachel Carson „The Silent Spring" (2) vor drei Jahrzehnten ist die Allgegenwart von Umweltchemikalien dem breiten Publikum bewußt geworden. Es herrscht die generelle Meinung, daß diese Fremdsubstanzen in Umgebung und Nahrungsmitteln ein gewaltiges Gefahrenpotential darstellen. Viele Beschwerden von Patienten welche nicht in dem Standardwerk Harrison (3), insbesondere in älteren Ausgaben, ausführlich beschrieben sind, gelten bei manchen Ärzten als Umweltkrankheiten: man spricht von „Toxophobie", „Ökochondrie" von „Multiple Chemical Sensitivity Syndrome" (MCSS) oder vielleicht richtiger von „Nocebo Effekt".

Beunruhigt scheint unsere Bevölkerung vor allem über die Anwesenheit von synthetischen „chemischen" Substanzen zu sein, hingegen wird alles was „bio", „öko", natürlich" oder „naturbelassen" ist, als „gesund" betrachtet und ohne Bedenken für ein gesundheitliches Risiko konsumiert, was kommerziell und politisch oft sehr geschickt ausgenützt wird.

Der Bevölkerung zuwenig bewußt ist die Tatsache, daß synthetische Aromaten wie z. B. Dioxine (TCDDs), polychlorierte Dibenzofurane (PCDFs), polychlorierte Biphenyle (PCBs), polyzyklische Aromaten (PAHs) im menschlichem Körper gleich reagieren (z. B. als Agonisten des Ah-Rezeptors) wie natürliche Inhaltsstoffe von gebratenem Fleisch, verbranntem Holz, Blumenkohl, Kakao und Curry, u. a. Für viele Leute sind aber nur die synthetischen Substanzen für das Entstehen von Krebs verantwortlich (4).

RISIKOBEWERTUNG

Wie wir täglich an unserem Institut beobachten können, müßte man sich zuerst mit den vielen akuten Vergiftungsrisiken (oft Selbstmordversuche) beschäftigen. In Deutschland z. B. gibt es mehr als 200 000 akute Vergiftungen pro Jahr, was mit über 4 000 Todesfällen zu Buche schlägt. Es gibt über 1,5 Millionen Alkoholabhängige, über 0,5 Millionen Medikamentenabhängige und über 70 000 Drogenabhängige. In Luxemburg haben wir proportional gesehen, eine sogar noch schlimmere Situation. Über diese Problematik wird kaum gesprochen, dafür aber vielmehr über vermeintliche Umweltkatastrophen bedingt durch Fehleinschätzung der Lage.

Weshalb gibt es so viele Fehleinschätzungen?

Wie kommt es z. B. zu der Fehleinschätzung der Gefährdung durch radioaktive Niederschläge nach dem Tschernobyl-Unfall in unserer Gegend? Radioaktivität kann ganz empfindlich gemessen werden. Daher sind die Skalen dieser Meßsysteme in großen Zahlen ausgelegt: 950 Becquerel beeindrucken den Laien sehr viel mehr als etwa 0,1 mg Aflatoxin; das letztere, ein hochwirksames Pilzgift, würde bei 100% so exponierter Menschen Leberkrebs erzeugen, bei der Becquerelzahl ist das Krebsrisiko allerdings ganz gering. Die vermittelten Zahlen sollen deutlich machen, wie sehr Medien, Behörden und Politiker gegen das Prinzip der Verhältnismäßigkeit in der Risikoeinschätzung verstoßen. Wenn man sich erinnert, daß hochgestellte Vertreter der Mitgliedsstaaten der Europäischen Union in Brüssel viele Stunden lang, oder gar Nächte hindurch, um Grenzwerte von 300 oder 350 Becquerel verhandelt haben, kann man die Verhandlungsgrundlage nur als grotesk bezeichnen und das anschließende Handeln in einigen Ländern selbst sogar als Panikmacherei ansehen.

Viel Unheil wird durch Alkohol und Drogen im Verkehr hervorgerufen (5). Es gibt über 45 000 Verkehrstote in der Europäischen Union pro Jahr, wobei sicher fast die Hälfte mit Alkohol oder Drogen zu tun haben (6). Wer will das schon wissen?

Um einen sicheren Umgang mit Chemikalien im breitesten Sinne zu gewährleisten, haben auf Grund von gesetzlichen Bestimmungen die am häufigsten verwendeten Chemikalien viele aufwendige Toxizitätsprüfungsverfahren hinter sich (7-14).

Bei vielen chemischen Substanzen sind allerdings nicht alle Tests aus Zeit- oder finanziellen Gründen durchgeführt worden. Die aus diesen vielen Verfahren gewonnenen Erkenntnisse dienen als Grundlage für eine Zulassung und begreifen:

Physikalisch-chemische Eigenschaften;

Akute Toxizität (per os, p. inhalationem, perkutan) LD50 usw;

Subakute Toxizität (28 Tage Studien);

Subchronische Toxizität (90 Tage Studien);

Chronische Toxizität (2 Jahre);

Mutagenitätsprüfungen (mit bakteriellen und/oder nicht-bakteriellen Systemen)

Kanzerogenität

Metabolische und pharmakokinetische Studien

Immuntoxizität

Reproduktionstoxizität inkl. Teratogenität, Fertilitätsstudien sowie perinatale Toxikologie.

Hautverträglichkeit;

Ökotoxizität

Sicherheitsmaßnahmen, usw.

Zulassungen für Pestizide, Arzneimittel und Lebensmittelzusatzstoffe werden nur gegeben, wenn die Risiken auf ein Minimum beschränkt sind und die Risiko/Nutzen-Rechnung stimmt. Um die duldbaren Rückstände von Chemikalien festzusetzen, verwendet man entweder das sog. ADI-Prinzip oder man benützt verschiedene mathematische Modelle. Auf alle Fälle, falls diese Sicherheitsvorkehrungen getroffen wurden, kann man die Lebensmittel oder Medikamente als „safe" anzusehen, vorausgesetzt sie werden sinnvoll verwendet.

Wie können jetzt solche „Annehmbare Tagesmengen" oder ADIs (acceptable daily intakes) abgeschätzt werden. Solche Mengen sind grundsätzlich Schätzungen und insofern unsicher. Diese Dosen lassen sich auf die tägliche, wöchentliche, monatliche oder auch jährliche Aufnahme beziehen. Unter Berücksichtigung von Verzehrsgewohnheiten lassen sich weiter „Duldbare Konzentrationen" unter Berücksichtigung der oben erwähnten Faktoren ermitteln:

$$DK = \left(\frac{NOAEL \times FV}{SF}\right) \times \left(\frac{KGW}{VM \times ZSF}\right)$$

DK = Duldbare Konzentration in Lebensmitteln

NOAEL = No Observable Adverse Effect Level im Tierversuch (mg/kg Futter)

FV = Futterverzehr der Tiere pro Tag (z. B. 50g/kg Ratte)

SF = Sicherheitsfaktor (meist 100)

KGW = Körpergewicht des erwachsenen Menschen (60 oder 70 kg)

VM = täglich verzehrte Menge des Lebensmittels, für welches eine duldbare Konzentration ermittelt werden soll

ZSF = zusätzlicher Faktor zur Berücksichtigung besonders empfindlicher Populationen (Kinder, Alte, Schwangere, Kranke) oder bei krebserregenden bzw. krebserregend verdächtigen Substanzen.

Trotz einer gewissen Unsicherheit muß gesagt werden, daß bisher mit dieser sehr konservativen Vorgehensweise gute Erfahrungen gemacht wurden, und wegen der großen Sicherheitsfaktoren, unsere Lebensmittel ohne nennenswerte Gefährdung für die öffentliche Gesundheit sind. Ein gelegentliches Überschreiten dieser duldbaren Konzentrationen in Lebensmitteln sind absolut nicht mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko verbunden.

Um das relative Todesrisiko verschiedener Ursachen zu vergleichen ist Tabelle 1 interessant.

TABELLE 1

Zahl der Todesfälle und deren Ursachen in den USA im Jahre 1985 (15)

Rauchen	150 000
Alkoholkonsum	100 000
Autounfälle	50 000
Handfeuerwaffen	17 000
Ertrinken	3 000
Chirurgische Eingriffe	2 800
Röntgenstrahlen (medizinische)	2 300
Zugunfälle	1 950
Flugzeugunfälle	1 300 (davon nur 10% d.h. 130 bei kommerziellen Fluggesellschaften)
Brandbekämpfung	195
Polizeiarbeit	160
Kontrazeptiva	150
Unfälle in Kernkraftwerken	18
Impfungen	10
Lebensmittelvergiftungen	10
Pestizidvergiftungen	10

Ein anderer interessanter Vergleich der Risiken wird in Tabelle 2 illustriert. (16)

Wenn man sich nur für Nahrungsmittel interessiert kann folgende Klassifizierung benützt werden:

KLASSIFIZIERUNG DES GESUNDHEITSRISIKOS DURCH NAHRUNGSMITTELKONSUM

1. Ernährungsverhalten (das weitaus größte Risiko)
   - Überernährung (zu viel Fett, (*) zuviel Monosaccharide)
   - Alkohol-Abusus
   - Mangel an Vitaminen und Spurenelemente durch einseitige Ernährung
   - Hunger (Millionen Menschen sterben an Hungersnot)
2. Mikrobielle Verunreinigungen von Lebensmittel wie z. B. Salmonellen oder die BSE Epidemie (17)
3. Natürliche Toxine z. B. Alkaloïde oder Aflatoxine (**)

4. Nebenprodukte bei der Herstellung und Aufbereitung (Kochen) von Lebensmitteln
5. Arzneimittel-, Pestizid- und Umweltchemikalien - Rückstände
6. Lebensmittelzusatzstoffe

Um sich ein besseres Bild der reellen Gefährdung machen zu können, hat Hapke die wichtigsten Umweltgifte auf ihr Verhalten gegenüber dem Menschen geschätzt (20). (Siehe Tabelle 3)

Diese Zahlen sollen uns aber jetzt nicht ermutigen, die Bemühungen zur Verbesserung unserer Umwelt zu vernachlässigen.

All diese komplizierten Zusammenhänge zeigen allerdings, daß es einer der schwierigsten Aspekte sein wird, die Risikomitteilung an den Konsumenten zu vermitteln (21).

SCHLUSSFOLGERUNGEN UND AUSSICHTEN

Wie wird es in der Zukunft weitergehen?

Wir müssen die Risikobewertungen (risk assessment), und möglicherweise bessere Risikoverwaltungen (risk management) durchführen. Tierversuche sind auf ein Minimum zu beschränken bzw. alternative Lösungen sind zu suchen und sind selbstverständlich noch zu verbessern. Man kann aber nicht ganz auf Tierversuche verzichten.

Eine bessere Risikobewertung/Risikoverwaltung/Risikomitteilung kann nur durch eine bessere Zusammenarbeit auf internationaler Ebene und besserem Informationsfluß zwischen Industrie bzw. Lehre und Bevölkerung, eine bessere Qualitätssicherung bzw. einheitlicher Interpretation der Befunde, Vermeidung von falschen Schlußfolgerungen und Fehleinschätzungen, Emotionen, usw. bewirkt werden.

Dem Laien-Publikum muß klar gemacht werden, daß es kein Null-Risiko gibt. Wir müssen aber das Gesundheitsrisiko so gering wie nur möglich halten. Dies kann gewährleistet werden durch die beratende Funktion vieler internationaler wissenschaftlicher Gremien wie: z. B. der WHO, EU, OECD, usw., . . . auch wenn dies manche nicht so sehen. Natürlich sind überall noch viele Verbesserungen möglich, so z. B. durch bessere Arbeitsbedingungen für die Experten, welche sich mit diesen komplexen Problemen beschäftigen. Oft sind solche Experten auch nicht zahlreich genug und mit ihrem „know-how" nicht diversifiziert genug, um adäquat und kompetent in allen weitgefächerten bzw. spezialisierten Fachgebieten Gutachten zu erstellen. Dies muß oft unter Zeitdruck und mit unvollständigen toxikologischen Daten ausgeführt werden.

Die Wissenschaft muß transparent sein für den interessierten und motivierten Laien, der bereit ist, sich ein Minimum an Fachkenntnissen anzueignen. Eine bessere allgemein verständliche wissenschaftliche Abhandlung dieser Probleme wäre hier schon von großem Nutzen. Leider ist mir kein solches Werk bekannt. Daß sowas möglich ist, beweist z. B. ein Buch über Arzneimittelwirkungen, das von der British Medical Association herausgegeben wurde (22).

Die aktuelle Chemophobie kann natürlich auch eine Reaktion gewisser Kreise auf unsere heutige Konsumgesellschaft sein, welche ein übertriebener Akzent auf rein materiellen Werten setzt, eine sog. Konsumverweigerungshaltung.

Mein Kollege und Freund Dr G. van Esch hat im Jahre 1985 bei seiner Emeritierung vom RIVM in Bilthoven (das homologe Institut bzw. der große Bruder vom Laboratoire national de santé in den Niederlanden) ganz treffend gesagt " . . . . . . in order to be able to give well balanced advice about the acceptability of the use of chemical compounds in our food and environment. All this necessitates a scientific multidisciplinary approach. Also in future the art of toxicology should be based on science, realism, objectives and integrity, notwithstanding the big pressure of press and media and the almost 14 million toxicologists that the Netherlands seem to have. Toxicology is not an easy science and one should not forget the words of Lehman: „You too can become a toxicologist in two lessons, . . . each of 10 years".

Es ist schwer verständlich, warum so vielen unbefugten Laien Glauben geschenkt wird. Es würde mich interessieren,, wieviel Publikumserfolg eine Laienkonzertveranstaltung auf der Grand-Place in Brüssel haben würde, die von einem Ensemble z. B. „The Toxic Fifteen" bestritten würde, welches nur aus Toxikologen aus je einem der 15 europäischen EU-Mitgliedstaaten bestehen würde, wobei peinlichst genau geachtet worden wäre, daß garantiert keiner ohne die geringste Musikausbildung ist.

Auf alle Fälle muß die im Titel gestellte Frage mit einem klaren **NEIN** beantwortet werden.

(*) Aus epidemiologischen Studien kann ein statistischer Zusammenhang zwischen dem täglichen Fettkonsum und der Häufigkeit von Brustkrebs bei Frauen ersichtlich werden. (18)

(**) Sogar zeitweiliger Importstopp von besonders gefährlichen Lebensmitteln kann erforderlich werden. (19)

TABELLE 2

STERBERISIKO (PRO JAHR)	RELATIVE RISIKOSKALA	TODESURSACHE
1		Todesursachen insgesamt
	Sehr Hohes Risiko	
10^{-1}		
10^{-2}	Hohes Risiko	Krankheitsfolge (insgesamt)
		Herzerkrankungen
10^{-3}		Krebs
	Mittleres hohes Risiko	Autounfälle
10^{-4}		Selbstmord
		Mord
		Ertrinken
10^{-5}		Feuerwaffen
	Mittleres niedriges Risiko	Elektroschock
10^{-6}		Naturkatastrophen
		Schlangenbiß
10^{-7}		
10^{-8}	Niedriges Risiko	Botulismus
10^{-9}		
10^{-10}		
10^{-11}	Vernachlässigbares Risiko	Pockenvirus
10^{-12}		

TABELLE 3: AKTUELLE WÖCHENTLICHE BELASTUNG UND BELASTBARKEIT DES MENSCHEN DURCH UNERWÜNSCHTE STOFFE

	mittlere Belastung	mittlere Belastbarkeit	Verhältnis (%)
Blei (mg)	1	3	30
Cadmium (mg)	0,2	0,5	40
Zink (mg)	100	1750	6
Thallium (mg)	0,1	10 (?)	1
Σ-PCB (µg)	50	500	10
Σ-Dioxine (pg TE)	600	20.000 (?)	15

TE = 2, 3, 7, 8-TCDD-äquivalente Toxizitäts-Einheiten

LITERATURHINWEISE

(1) Piddock, L.S.V. Does the use of antimicrobial agents in veterinary medicine and animal husbandry select antibiotic-resistant bacteria that infect man and compromise antimicrobial chemotherapy? J. Antimicrob. Chemother. 38, 1-3. (1996).

(2) R. Carson, Silent Spring, Houghton Mifflin Company, Boston, 1962.

(3) Harrisson's Principles of Internal Medicine, 14th Edition, McGraw Hill, New York, 1997.

(4) E.M. Whelan, Toxic Terror: The Truth behind the Cancer Scares, Loughton, Essex Prometheus, 1993.

(5) A. Verstraete and R. Wennig, First Results of the Belgian Toxicology and Trauma Study, Proceed. TIAFT-Meeting Padova 1997.

(6) Luxemburger Wort 24.09.1997.

(7) Environmental Health Criteria 70, Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, WHO-Geneva, 1987.

(8) H.G. Classen, P.S. Elias und W.P. Hammes, Toxikologisch-hygienische Beurteilung von Lebensmittelinhalts- und Zusatzstoffen, sowie bedenklicher Verunreinigungen, Pareys Studientexte 54, Berlin 1987.

(9) D. Anderson & D.M. Conning, Experimental Toxicology, The Basic Issues, Royal Society of Chemistry, London 1988.

(10) A.W. Hayes, Principles and Methods of Toxicology, Raven Press, New York 1982.

(11) H.J. Hapke Verunreinigung und Rückstände in Lebensmitteln: eine Gefahr? Pharm. Zeitg, 140, 1095-1100, (1995).

(12) B. Ballantyne, T. Marrs, P. Turner, General & Applied Toxicology Vol. 2, Macmillan Press, Basingstoke, 1993.

(13) E. Greim und E. Deml, Toxikologie – Eine Einführung für Naturwissenschaftler und Mediziner, VCH, D-69451 Weinheim, 1996.

(14) Affilation of Risk Analysis to Food Standards Issues Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation, Geneva, Switzerland, 13-17 March (1995).

(15) Radiation-Doses, Effects, Risks, UNEP-Brochure, ISBN 92807 11040, Nairobi (1985).

(16) L.B. Lave, Risk Assessment and Management, Plenum Press, New-York, 1986.

(17) J. Brugère-Picoux, Bilan d'une décennie d'encéphalopathie spongiforme bovine et d'une année de crise, Bull. Soc. Vét. Prat. de France, 81, 101-126 (1997).

(18) L. Langseth, Nutritional Epidemiology-Possibilities and Limitations, ILSI Europe, 1996.

(19) Aflatoxines – Décision de la Commission du 8 septembre 1997 portant suspension temporaire des importations de pistaches et de certains produits dérivés originaires ou en provenance de Ilran. J. Officiel des C.E., L. 248/33 du 11.9.97.

(20) H.J. Hapke, Zur toxikologischen Bewertung von Kontaminanten in Lebensmittel: Schwermetall, Ernährungs-Umschau, 29, 251-255, (1982).

(21) G. Pascal, Role of Science and Consumer Confidence, European Food Policy: Rules and Reactions, The Hague 14-16, May 1997.

(22) J. Henry, Ed., Medicines and Drugs, The Britisch Medical Association, Dorhing Kindersley, London 1989.

DOCTEUR JEAN NEUEN

(1918-1997)



C'est avec une très grande tristesse que nous avons appris le décès de notre secrétaire général honoraire. Jean Neuen est né le 29 novembre 1918 et a été promu docteur en médecine le 30 juillet 1948. Il reste un des monuments de la Société des sciences médicales et cela comme membre pendant plus d'un demi-siècle et comme secrétaire général pendant 30 ans, ce qui lui donne certainement le record absolu de fidélité à la section médicale de l'Institut grand-ducal. Mon premier contact avec Jean Neuen remonte à 1959 où j'ai été examiné comme jeune recrue au service militaire. Nous étions alors plusieurs médecins qui avaient bénéficié des sursis et qui venaient d'être promus docteurs en médecine. Bien que simples soldats, le Dr Neuen qui avait alors le grade de capitaine, nous traitait déjà en confrères et nous initia avec beaucoup de gentillesse au règlement complexe de l'armée. En tant que lieutenant-médecin de garnison adjoint des casernes de Diekirch, j'ai toujours su bénéficier de ses conseils paternels et pleins de sagesse qu'il me prodiguait surtout dans des moments difficiles où j'étais en conflit avec le comportement intransigeant de certaines autorités militaires.

A sa retraite Jean Neuen s'investit encore plus dans l'activité de la Société des sciences médicales et il était hautement apprécié par mon prédécesseur Raymond Schaus, qui trouvait en lui un collaborateur assidu. A noter qu'il avait alors à sa disposition un autre retraité de l'armée qui fut sa main droite au service de santé de l'armée en sa qualité d'adjudant-major. Il s'agit d'Albert Michels qui continue à servir fidèlement le successeur de Jean Neuen, Metty Schroeder, lui aussi ancien lieutenant-colonel de l'armée. Tout ceci explique peut-être l'esprit de corps qui a toujours régné au sein du conseil d'administration de notre société et on peut certainement qualifier le lieutenant-colonel Neuen de modèle.

Pendant sa retraite, Jean Neuen se révéla être un de nos plus fins spécialistes en expertises médicales et tous ceux qui faisaient appel à lui, notamment notre sécurité sociale, lui témoignèrent leur plus grande estime. J'avais souvent l'occasion de faire la partie neurologique des expertises de Jean Neuen et je fus toujours frappé par sa rigueur d'esprit et ses talents pour donner des appréciations équitables.

Jean Neuen était un homme juste et modeste avec un coeur d'or, riche en talents. Je ne cite que son don pour la musique, dont il était un grand connaisseur. Mais il n'était pas simplement un dilettante, mais un violoniste de qualité dans un orchestre d'amateurs médecins, et, même en tant que chef d'orchestre et de choeur, il ne cessa de nous étonner. Il a même failli me convaincre de réapprendre à jouer le cor anglais, instrument que jadis j'avais joué dans l'harmonie municipale de Differdange mais, hélas, il me manquait sa persévérance et son talent musical.

Je n'ai jamais réussi à le persuader de prendre la présidence de notre société qu'il aurait bien méritée. Il argumenta en effet que cela ne correspondait guère à son caractère et qu'il préférait laisser la présidence à quelqu'un de plus extraverti, voire plus exhibitionniste! Mais il me semble évident que

sans un Jean Neuen je n'aurais pas pu gérer notre société. De façon discrète mais très efficace il m'assistait et me conseillait et comme jadis dans les expertises, j'ai appris beaucoup auprès de lui.

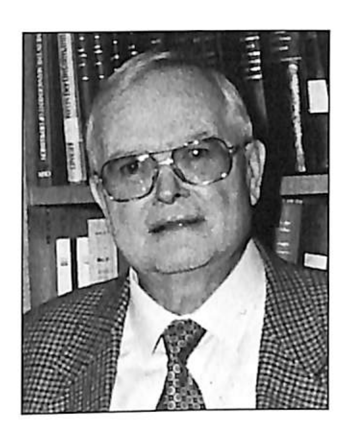
Pendant sa longue maladie, Jean Neuen a toujours gardé une grande lucidité. Il a lutté jusqu'à la fin avec beaucoup de courage et de détermination, aidé avec un dévouement sans bornes par sa famille et notamment sa chère épouse avec laquelle il formait un couple uni et harmonieux.

Jean Neuen nous a quitté avec sa discrétion habituelle, mais au nom de toute notre société, je vais pouvoir assurer qu'il restera pour nous un exemple de courage, de dévouement, de sérénité et surtout d'une grande gentillesse de coeur.

H. Metz

DOCTEUR JEAN-JACQUES MEISCH

(1932-1997)



Jean-Jacques Meisch n'est plus et j'ai beaucoup de peine à réaliser que ce collègue et ami d'une gentillesse et d'un dévouement exemplaires nous a quittés alors que j'attendais encore sa visite pour discuter sur des sujets qui nous tenaient à coeur. Né le 31 mars 1932, il était de vingt quatre jours mon cadet et nous avons fait une partie de nos études médicales ensemble à Strasbourg. Nous étions très liés et nous fréquentions le même cercle catholique d'étudiants en médecine où le légendaire père jésuite Minéry, notre aumônier et père spirituel, témoignait une grande affection à Jean-Jacques et n'a cessé de le consulter de son vivant. Parmi les collègues de sa promotion, «Jich», comme l'appelaient ses amis, fut certainement l'esprit le plus brillant et le plus fin pour qui la médecine était une vocation et qui respectait le serment d'Hippocrate à la lettre. Après des études brillantes à Strasbourg, Paris, Freibourg/Breisgau, il s'installa à Luxembourg où il se fit rapidement, comme neuropsychiatre, une renommée telle qu'il fut débordé de travail. Au bout d'une année, il se sentit frustré, ne disposant plus de temps libre pour la recherche, ni pour une activité hospitalière structurée.

Fin 1963, il me céda son cabinet de consultation pour aller poursuivre des études complémentaires: à l'hôpital de la Salpêtrière de Paris, à St-Louis (Missouri, USA) en 1965, à Goeteborg (jusqu'en 1967) et finalement à Amsterdam de 1968 à 1973, où il se consacra à la recherche et à l'enseignement, après avoir très vite appris à parler couramment le néerlandais. En 1974, il revint à Luxembourg pour devenir médecin chef de division à l'Hôpital neuropsychiatrique de l'Etat dont il allait ensuite assumer la direction de 1991 jusqu'à sa retraite le 1er septembre 1996. Il fut en plus président du «Cercle d'entraide et de réadaptation de malades mentaux» de 1981 à 1988 et président de la «Société luxembourgeoise de psychiatrie, neurologie et électroencéphalographie» de 1984-1987 ainsi que président du «CLAC (créativité, loisirs, activités culturelles)» de 1994-1996. Il fut aussi membre de plusieurs commissions nationales: celle de la réforme de la loi sur la collocation psychiatrique et celle de la réforme de la psychiatrie dite «groupe Häfner.» Il participa activement aux réformes majeures de la psychiatrie telle que

– la loi-cadre de 1975, la loi sur les incapables majeurs 1982, loi sur la lutte contre la pauvreté de 1986 (RMG),

– la loi sur le placement d'observation de 1988,

– l'introduction de la psychiatrie à l'hôpital général de 1977 à 1981, où la population de l'hôpital neuropsychiatrique passait de 1 100 à moins de 500 patients.

– le projet de loi de décentralisation et de restructuration de l'HNP en 1995.

Ainsi Jean-Jacques Meisch fut une figure clé dans la réforme de la psychiatrie dans notre pays, mais, au-delà de la théorie, il veillait à ce que les malades psychiatriques, auquels ils montrait un dévoue-

ment exemplaire, profitent de celle-ci et bénéficient d'un traitement plus efficace et plus humain. A côté de ses intérêts professionnels, il fit preuve d'une grande culture et fut notamment un mélomane hors pair.

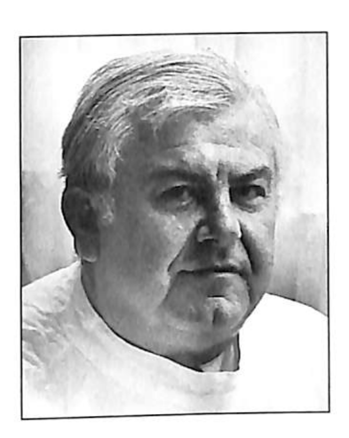
Sa gentillesse de coeur lui donnait une grande popularité surtout auprès de ses malades pour lesquels il montrait une disponibilité sans faille.

Profondément religieux, il fut serein et héroïque dans sa longue maladie et ne se plaignit jamais. Son seul regret fut de ne pas pouvoir s'investir plus auprès de ses malades; mais il fut un médecin trop distingué, trop noble et même trop charitable pour se révolter ouvertement contre les agissements de la politique politicienne, dont il se plaignait souvent auprès de ses amis. A maintes reprises, il demanda mon assistance pour oeuvrer dans l'intérêt de ses patients. Je l'enviais souvent pour ses nombreuses qualités qui me faisaient défaut et j'aurais aimé avoir sa classe et sa générosité, qualités qui lui permettaient de se placer au dessus de tout ce qui était mesquin, méchant et inhumain. A mon avis, il fut un digne disciple de Pinel, ce grand psychiatre qui à la fin du 18e et au début du 19e siècle substitua à la Salpêtrière un traitement raisonné et humain, à la violence dont les aliénés étaient alors victimes, et qui fut dénommé le «Libérateur des Chaînes».

H. Metz

DOCTEUR GUY MEISCH

(1932-1998)



C'est avec une profonde tristesse que j'ai appris le décès de mon ami et confrère de longue date, Guy MEISCH, survenu le 24 janvier 1998 à l'âge de 65 ans.

«Gagges», comme l'appelaient ses frères scouts était déjà mon compagnon d'armes dans la troupe des éclaireurs catholiques de Sacré-Coeur d'Esch/Alzette (d'Esch-Grenzer Scouten), où il s'était déjà fait remarquer par son dynamisme, son esprit d'initiative et son ingéniosité.

Il est né le 1er juin 1932, à Esch/Alzette. Il a fait son examen de fin d'études en 1950 au Lycée de Garçons.

Nous avons tous les deux été étudiants en médecine à Strasbourg où il m'a soutenu lors de mon «bizutage». Je l'ai suivi de même dans la carrière de lieutenant-médecin qu'il a faite en 1958. Lorsque je suis parti pour faire ma spécialité en Angleterre, il s'est installé comme médecin généraliste à Esch-sur-Alzette où il s'est bientôt forgé une solide réputation et où il a servi inlassablement ses patients pendant 35 ans.

En 1958, il fut élu au conseil d'administration de l'Association des médecins et médecins dentistes dont il devint le secrétaire général en 1965. Avec André THIBEAU comme président, ils ont formé une équipe remarquable et remarquée pendant 29 ans, ce qui a valu à Guy d'être réélu huit fois de suite. Le tandem THIBEAU-MEISCH a géré magistralement le destin du syndicat médical et ils ont gagné l'estime de tous et même de leurs adversaires les plus farouches. Il s'est investi notamment pour organiser le service d'urgence qui, sous sa surveillance, a fonctionné impeccablement.

Ensemble nous avons de nouveau défendu à Bruxelles les couleurs du corps médical luxembourgeois au Comité consultatif pour la formation des médecins qu'il a présidé pendant deux périodes, et à sa mort, il était encore président du groupe de travail des généralistes. Mais c'est aussi au niveau de l'Union européenne des médecins-omnipraticiens et des médecins-spécialistes que Guy a gagné ses lauriers.

Son activité européenne lui a d'ailleurs valu la médaille d'or du Mérite européen et le Grand-Duc l'a décoré de la médaille du commandeur de l'ordre du Mérite et d'officier de l'ordre de la Couronne de chêne.

J'ai perdu en la personne de «Gagges» un ami fidèle qui m'a toujours soutenu et encouragé surtout au moment où je fus la victime d'un règlement de compte infâme et où je fus impliqué dans une campagne de diffamation et de dénigrement. Avant même de connaître les détails du dossier, il a pris ma défense et m'a témoigné sa confiance et sa sympathie.

Sa disparition, hélas trop précoce, laisse un grand vide chez tous ceux qui l'ont connu et un profond désarroi chez ses amis. Adieu vieux compagnon et fidèle ami.

H. Metz

ŒSOPHAGITE

ULCERE

sa rapidité
fait la différence



30 mg lansoprazole 1x par jour

DakaR®

quand l'efficacité, l'innocuité *et* la rapidité d'action comptent





© ROUJAN 76-95

DakaR® (lansoprazole). **Titulaire d'enregistrement:** ROUSSEL S.A., Rue Colonel Bourg, 155, 1140 Bruxelles, Tél.: 02/730.41.11 **Composition:** Lansoprazol. 30 mg - Magnes. carbonas - Sacchar. - Amyl. maid. - Hyprolos. - Copolymer. methylacrylic. acid. et ethyl. acryl. - Talc. - Macrogol. 6.000 - Titan. dioxyd. - Polysorbat. 80 - Silic. colloid. anhydr. pro capsul. gelatin. una (cum Titan. dioxyd. - Erythrosin. - Ferr. oxyd. flav.) **Formes, voies d'administration (no. de l'enregistrement) et conditionnements:** - DakaR, gélules à 30 mg (150 S 539 F 4); - boîtes de 7 et de 28 gélules. **Indications:** DakaR est indiqué pour le traitement de l'ulcère duodénal, de l'ulcère gastrique et de l'œsophagite de reflux. **Posologie et mode d'emploi:** Remarques préliminaires: - Les durées de traitement indiquées ci-dessous sont fonction de l'expérience clinique actuelle. En l'absence d'informations plus complètes, il est recommandé de ne pas utiliser le lansoprazole pour le traitement d'entretien à long terme de l'ulcère gastroduodénal et de l'œsophagite de reflux. - Les essais cliniques réalisés pour les indications ci-dessous démontrent un effet lié à la dose, qui est observable jusqu'à la dose de 30 mg: il n'y a pas d'argument clinique en faveur de l'utilisation d'une dose de 60 mg, qui n'apporte donc pas d'avantage thérapeutique par rapport à la dose de 30 mg, dans ces indications. Adultes: La dose recommandée doit être administrée une fois par jour, le matin avant le petit déjeuner. *Ulcère duodénal*: La posologie recommandée est de 1 gélule de 30 mg de DakaR une fois par jour, pendant 2 semaines. Le soulagement symptomatique est rapide chez la plupart des patients. Si un traitement de 2 semaines ne suffit pas, la guérison est obtenue par un traitement supplémentaire de 2 semaines dans la grande majorité des cas. *Ulcère gastrique*: La posologie recommandée est de 1 gélule de 30 mg de DakaR une fois par jour, pendant 4 semaines. Le soulagement symptomatique est obtenu rapidement et l'ulcère est guéri après 4 semaines de traitement chez la majorité des patients. Si un traitement de 4 semaines ne suffit pas, la guérison est normalement obtenue par un traitement supplémentaire de 4 semaines. *Œsophagite de reflux*: La posologie recommandée est de 1 gélule de 30 mg de DakaR une fois par jour pendant 4 semaines. Le soulagement symptomatique est rapide. La majorité des patients sont guéris endéans 4 semaines. Si ce n'est pas le cas, la guérison est généralement obtenue après une seconde période de traitement de 4 semaines, à la même posologie. *Lésions peptiques réfractaires aux autres traitements médicaux*: Le lansoprazole est actif dans le traitement des lésions peptiques réfractaires aux autres traitements médicaux. Il sera utilisé à la même posologie que celle nécessaire au traitement des lésions non réfractaires (30 mg/jour) et pendant une durée de: - 4 semaines, si nécessaire renouvelable d'autant, pour les ulcères duodénaux; - 8 semaines, si nécessaire renouvelable d'autant, pour l'œsophagite de reflux. *Enfants*: L'utilisation du lansoprazole chez les enfants n'a pas été étudiée. *Patients âgés*: Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les personnes âgées, cependant une dose journalière de 30 mg (= 1 gélule) ne devrait pas être dépassée. *Insuffisance rénale*: Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale, cependant une dose journalière de 30 mg (= 1 gélule) ne devrait pas être dépassée. *Insuffisance hépatique*: Ne pas dépasser 30 mg (= 1 gélule) par jour. **Contre-indications:** Il n'existe actuellement pas de contre-indication connue à l'utilisation du lansoprazole. **Effets indésirables:** Le lansoprazole est généralement bien toléré. Etant donné l'inhibition de la sécrétion acide gastrique, le début d'un traitement au DakaR peut être accompagné de problèmes digestifs (nausées, diarrhée, constipation, douleur abdominale). Quelques cas de vertiges et de céphalées ont été rapportés. Des réactions cutanées allergiques ont été notées chez quelques patients. Ces manifestations, le plus souvent transitoires, sont d'intensité modérée et n'ont qu'exceptionnellement entraîné l'arrêt du traitement. **Délivrance:** Sur prescription médicale. **Dernière mise à jour de la notice:** 04.01.94 Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

LIVRES

LES URGENCES PÉDIATRIQUES
G. Chéron
Expansion Scientifique Française, 1996

Cet ouvrage de quelque 500 pages est le produit presque exclusif de l'équipe pédiatrique du Groupe Hospitalier Necker Enfants Malades de Paris. A première vue, on peut avoir l'impression d'un manuel concurrent à «Pédiatrie d'Urgence» de Huault et Labrune, le grand classique français. En fait, de part les sujets choisis, cette publication est plutôt complémentaire.

Le chapitre sur la néonatalogie illustre bien cette approche ponctuelle. A côté de quelques pages sur les infections et sur l'anémie néonatales, la moitié des pages est consacrée à la génétique clinique et aux malformations congénitales, aux malformations faciales et à l'intersexualité chez le nouveau-né.

Les urgences cardiologiques sont bien traitées sur 30 pages avec une approche systématique et claire de la cyanose, de l'insuffisance cardiaque, des troubles du rythme et des aspects thérapeutiques.

Dans le chapitre ORL – Pneumologie-Allergologie, les dyspnées obstructives, l'asthme et les bronchiolites sont abordés et le lecteur apprend quelques «nouveaux tuyaux» pour bien apprécier la sévérité de la pathologie en fonction de l'âge et de la symptomatologie. Par contre, des recommandations thérapeutiques telles une antibiothérapie de «sécurité» dans la laryngite oedémateuse sous-glottique font râler le pédiatre averti. L'épiglottite est évoquée sans la moindre allusion à la vaccination contre l'haemophilus influenzae B, qui a fait pratiquement disparaître cette pathologie dans nos régions. La paracentèse dans l'otite moyenne aiguë serait indiquée en cas de fièvre élevée???

Les urgences gastro-intestinales traitent gastro-entérites, hémorragies digestives, vomissements bilieux et douleurs abdominales

de façon valable. Curieusement, la déshydratation aiguë suite à une diarrhée est traitée ici sous la terminologie «malnutrition aiguë», alors que plus loin dans le chapitre métabolisme, la même pathologie revient sous le nom de «déshydratation aiguë du nourrisson».

Les urgences métaboliques telles l'insuffisance surrénalienne aiguë, l'acidocétose diabétique, les hypoglycémies sont bien abordées sous leur aspect thérapeutique.

Le chapitre hématologie-immunologie est intéressant par une approche moderne des leucémies, de l'enfant greffé, de l'enfant en aplasie, du purpura thrombopénique auto-immun, de la drépanocytose, de l'hémophilie et du SIDA.

Les néphrologues s'occupent de l'hypertension artérielle, du syndrome néphrotique et des infections urinaires et curieusement du purpura rhumatoïde.

Les maladies infectieuses se limitent aux méningites, au paludisme, au «purpura fébrile» et à la maladie de Kawasaki.

La dermatologie traite le prurit, la dermatite atopique et la nécrolyse épidermique (syndrome de Lyell).

Un excellent chapitre est consacré aux convulsions épileptiques et à l'hypertension intracrânienne. Par contre, on peut se demander ce que viennent chercher myasthénie et maladies neuromusculaires dans un manuel consacré aux urgences pédiatriques.

De bonnes pages sont consacrées à l'ophtalmologie et à la gynécologie pédiatrique.

A la fin du livre, quelques articles brefs, mais bien faits, sont consacrés à l'anesthésie, la douleur, les tentatives de suicide, l'enfance maltraitée, les agressions sexuelles, les malaises et syncopes, la mort subite du nourrisson, l'ingestion de corps étranger et l'intoxication. Sous forme d'annexes figurent courbes de croissance, courbes de tension artérielle en fonction de la taille, un abécédaire de médicaments inutilisable pour un lecteur ne pratiquant pas en France et sur 20 pages une liste de préparations lactées pour nourrissons peu intéressante dans le cadre de l'urgence pédiatrique.

Ce manuel représente donc un ensemble d'articles mal coordonnés écrits par les spécialistes d'un grand hôpital pédiatrique parisien. Il est insuffisant pour les besoins du pédiatre hospitalier confronté aux urgences. Il peut être intéressant pour le pédiatre de ville et pour le généraliste. L'ouvrage est peu scientifique, représente surtout un album de protocoles utilisés dans un hôpital, mais pas forcément applicables ailleurs. Un défaut majeur du livre est l'absence d'un index alphabétique.

Dr Marco SCHROELL,
Luxembourg

TROUBLES DE L'ATTENTION, IMPULSIVITÉ ET HYPERACTIVITÉ CHEZ L'ENFANT

J. Thomas, G. Willems

Masson, 1997

Le 22 novembre 1997 lors du congrès de la Société européenne de neurologie pédiatrique, Guy WILLEMS a eu la gentillesse de m'offrir, un des premiers exemplaires de son livre, qui vient de sortir chez Masson dans la collection Médecine et Psychothérapie, et

qui traite, par une approche neurocognitive, des troubles de l'attention, de l'impulsivité et de l'hyperactivité chez l'enfant.

Jacques THOMAS, pédopsychiatre et psychiatre, a été professeur de clinique au Département de psychiatrie à la faculté de médecine de l'université de Laval au Québec, puis professeur associé à l'université Pierre et Marie Curie, Paris VI, au Centre hospitalier de Pitié-Salpêtrière.

Guy WILLEMS est neurologue, neuropédiatre dans le service de neurologie pédiatrique des cliniques universitaires Saint-Luc et dans le laboratoire de neurologie du développement de la faculté de médecine de l'université catholique de Louvain à Bruxelles. Il est chef de clinique adjoint au Centre neurologique William-Lennox.

Dans sa préface, Madame le professeur M.-C. MOUREN-SIMEONI souligne que cet ouvrage sur l'approche neurocognitive des troubles de l'attention chez l'enfant est, à sa connaissance, le premier publié en français sur ce thème et elle insiste sur le fait que la connaissance des processus attentionnels a bénéficié des apports de la neurophysiologie et de la neuropsychologie expérimentale, et qu'en cela l'approche choisie constitue l'un des points forts de cet «ouvrage pilote».

Ce livre contient aussi un excellent historique et une épidémiologie où nous apprenons que le nombre d'enfants qui consultent pour un motif d'hyperactivité augmente au cours des années récentes. Les pathologies se répartissent comme suit: hyperactivité: 23,7%, troubles anxieux 22,7%, troubles affectifs: 10,5%, troubles envahissants du développement et autisme: 9,2%, troubles des conduites alimentaires: 3,7% avec une fréquence plus importante chez les garçons. On situe aussi très bien les critères descriptifs donnés par les trois classifications suivantes: DSM-IV, CIM-10 et la classification française. Un chapitre important traite de la comorbidité, avec une analyse des maladies neuropédiatriques associées aux troubles déficitaires de l'attention.

Les derniers chapitres sont consacrés aux abords thérapeutiques et prophylactiques ainsi qu'au devenir des troubles de l'attention à l'adolescence.

Ce livre s'adresse aux médecins généralistes, spécialistes, psychiatres, pédiatres et neurologues. Les psychologues ainsi que les orthophonistes, tout comme les étudiants et toutes les personnes concernées par le développement de l'enfant, les difficultés de scolarité et les conflits d'adolescence, s'intéresseront certainement également aux différents sujets abordés dans cet ouvrage.

Prof. Henri METZ
Luxembourg

Nomenclature des laboratoires et firmes ayant annoncé dans le présent volume

BAXTER S.A.
BRISTOL MYERS SQUIBB BELGIUM
Comptoir Pharmaceutique Luxembourgeois
INTEGRAL S.A., Luxembourg
  Madaus, Troponwerke
Etablissement Thermal Mondorf-Etat
JANSSEN-CILAG
PHARMACIA & UPJOHN
Prophac S.A., LUXEMBOURG
  Boehringer Mannheim, Schwarz Pharma,
  BYK Belga
Rhône-Poulenc Rorer
SCHERING S.A.
SERVIER Luxembourg
ULB PHARMA
WILL PHARMA Luxembourg

Euglucon® 5

noch mehr Altersdiabetiker sind mit Euglucon 5 optimal einstellbar, denn nur Euglucon 5 setzt immer dann Insulin frei, wenn es gebraucht wird – nach jeder Mahlzeit.

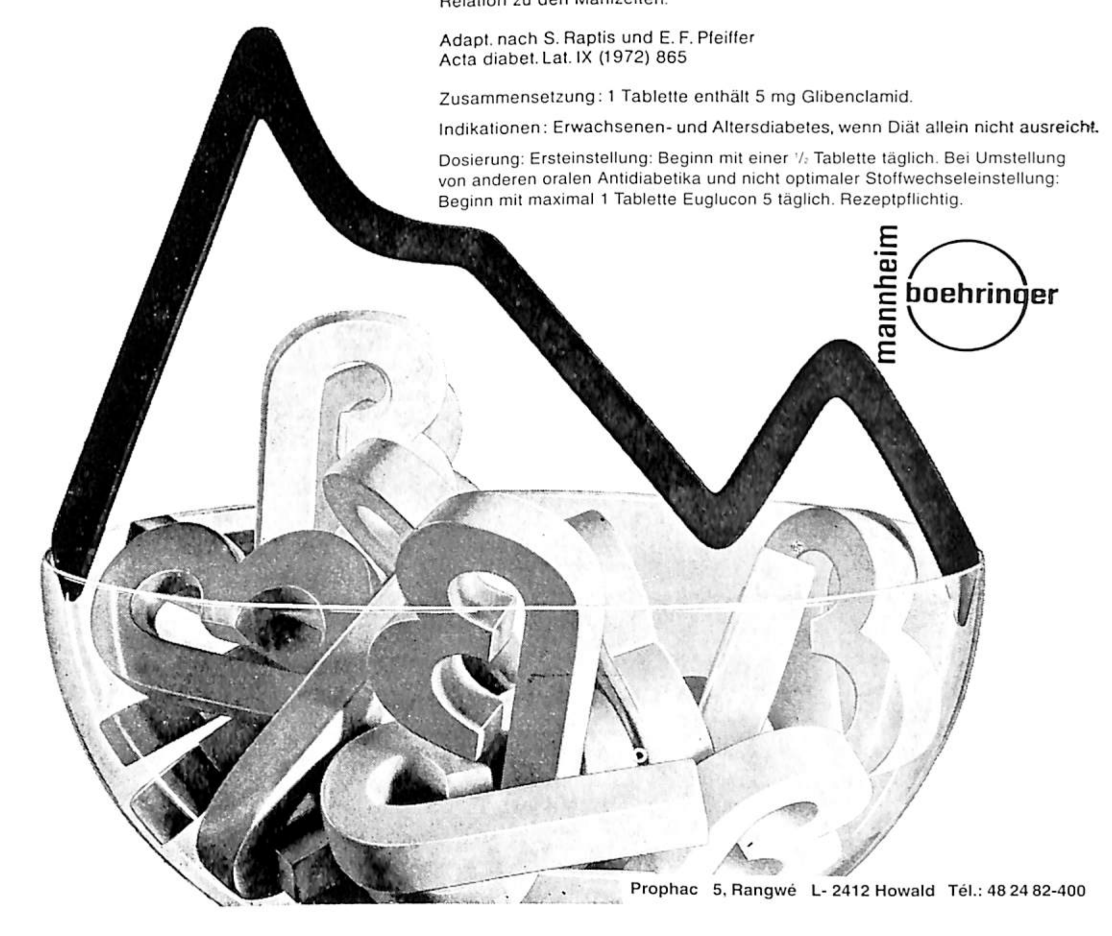
■ Insulinsekretion bei mit Euglucon 5 behandelten Altersdiabetikern in Relation zu den Mahlzeiten.

Adapt. nach S. Raptis und E. F. Pfeiffer
Acta diabet. Lat. IX (1972) 865

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 5 mg Glibenclamid.

Indikationen: Erwachsenen- und Altersdiabetes, wenn Diät allein nicht ausreicht.

Dosierung: Ersteinstellung: Beginn mit einer ½ Tablette täglich. Bei Umstellung von anderen oralen Antidiabetika und nicht optimaler Stoffwechseleinstellung: Beginn mit maximal 1 Tablette Euglucon 5 täglich. Rezeptpflichtig.



Prophac 5, Rangwé L- 2412 Howald Tél.: 48 24 82-400